

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Пермский государственный аграрно-технологический университет
имени академика Д.Н. Прянишникова»

на правах рукописи

МАСЛОВА ВЕРА ВЛАДИМИРОВНА

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ
ЖИВОТНЫХ И ТЕЛЯТ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ШАШЕК «ТАМБЕЙ» И
«ВИМАЛ»**

06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология,
онкология и морфология животных

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор ветеринарных наук, профессор
Татарникова Наталья Александровна

Пермь - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Данные о состоянии научной проблемы	11
1.2. Характеристика дыхательной системы и газообмена	12
1.3. Бронхит и бронхопневмония телят	14
1.4. Характеристика термовозгонных шашек	20
1.5. Общебиологические свойства йода.....	24
1.5.1. Противовирусные свойства йода.....	27
1.5.2. Противогрибковые свойства йода.....	28
1.6. Шашка с пихтовым маслом.....	28
1.6.1. Биологические свойства эссенциальных масел	32
2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ РЕЗУЛЬТАТЫ	40
2.1. Методология и методы исследования.....	40
2.2. Морфофункциональное состояние лабораторных животных при применении шашек «Тамбей» и «Вимал»	61
2.2.1. Морфофункциональное состояние лабораторных животных при применении шашки «Тамбей»	61
2.2.2. Морфофункциональное состояние лабораторных животных при применении шашки «Вимал».....	71
2.3. Морфофункциональное состояние некоторых органов и систем организма животных при применении шашек «Тамбей» и «Вимал» в качестве лечебного средства	83
2.3.1. Действие термовозгонных шашек «Тамбей» и «Вимал» на центральную нервную систему белых крыс	83
2.3.2. Влияние шашки «Тамбей» на динамику клинического статуса и морфологический состав крови телят, больных острым бронхитом.....	87
2.4. Антигипоксическое действие шашек «Тамбей» и «Вимал».....	90
2.5. Механизм патогенеза воспалительного процесса при использовании шашек «Тамбей» и «Вимал»	93
2.6. Клиническое состояние лабораторных животных и патологоанатомическая картина их внутренних органов при использовании шашек «Тамбей» и «Вимал».....	95
2.7. Морфометрический анализ и гистологическая картина органов крыс при применении шашки «Тамбей»	98

2.8. Морфометрический анализ и гистологическая картина органов крыс при применении термовозгонной шашки «Вимал»	112
2.8.1. Определение содержания йода в органах крыс при воздействии шашки «Вимал»	123
2.9. Выявление профилактического действия шашек «Тамбей» и «Вимал»	124
2.9.1. Изучение антимикробной активности шашек «Тамбей» и «Вимал»	124
2.9.2. Изучение противогрибкового действия шашек «Тамбей» и «Вимал»	126
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
ВЫВОДЫ	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ,	137
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	138
ПРИЛОЖЕНИЕ	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Заболевания сельскохозяйственных животных, в том числе заболевания органов дыхания, вызывают снижение продуктивности животных, увеличивают процент их выбраковки, а также приводят к утилизации продукции от больных животных из-за применения различных лекарственных препаратов (И.А. Губанова, 2003; А.Г. Шахов, 2003; А.Я. Батраков, Т.К. Донская, С.В. Винникова, О.А. Ришко, 2015; M.R. Askermann at all, 2010).

В настоящее время для лечения острых респираторных заболеваний сельскохозяйственных животных преимущественно используют антибиотики, сульфаниламиды и их комбинации (Ф.А. Мещеряков, В.Л. Ромм, А.Н. Пилипенко, П.А. Хоришко, В.К. Свистухина, А.Н. Квочко, 1999; А.В. Олейник, 2009; Г.В. Сноз, Г.И. Горшков, Е.Г. Яковлева, Э.А. Кравченко, М.Б. Тарасов, Я.Т. Хмельков, 2010). Использование этих препаратов сопровождается определенными негативными последствиями – вероятное формирование устойчивости возбудителей к противомикробным препаратам, возможность попадания в организм человека с продуктами животного происхождения, лечение заболеваний верхних дыхательных путей и легких у животных включается в производственный цикл предприятия, что требует дополнительных затрат (M.R. Askermann at all, 2010). Профилактика легочных заболеваний основана на использовании средств для санации помещений для содержания животных и связана с использованием таких препаратов как формалин, йодистый калий и т.д. (И.Н. Щедров, В.П. Николаенко, Г.В. Ляпохов, 2005; В.Н. Банников, 2007; И. И. Кочиш, 2013; G. McDonnell, A.D. Russell, 1999). Препараты применяются в отсутствие животных, что не всегда является удобным, особенно в зимний период. С целью профилактики и лечения заболеваний органов дыхания животных можно использовать фумигационные препараты (А.И. Фокин, 2010; О.А. Бурова, А.А. Блохин, В.В. Исаев, 2013; А.А. Карташова, 2014).

Лекарственные вещества с ингаляционным путем введения можно включить в существующую технологию производства, не нарушая её. При ингаляционном пути введения происходит интенсивное всасывание препаратов, достигается

депонирование лекарственных веществ лимфатической системой легких и длительное сохранение их высоких концентраций в крови. Возникает непосредственный контакт препарата с возбудителем в очаге поражения, стимулируется выработка антител слизистой оболочкой дыхательных путей, отсутствуют стрессовые состояния у животных из-за фиксации и болевых ощущений, повышается производительность труда и резко снижается трудоемкость лечебной работы (Д.К. Червяков, 1970). Одним из ингаляционных методов лечения заболеваний бронхолегочной системы животных является фумигационно-аэрозольная технология применения лекарственных веществ с использованием термовозгонных шашек. В настоящее время в практическом животноводстве используются шашки, содержащие йод и его соединения в качестве действующих веществ (А.И. Фокин, 2010; О.А. Бурова, А.А. Блохин, В.В. Исаев, 2013; А.А. Карташова, 2014). Терапевтическое действие йода лежит в основе этиотропной терапии, так как он воздействует на возбудителей заболеваний грибковой, вирусной и микробной природы (W. Gottardi, 1991; G. McDonnell, A. D. Russell, 1999). Йод не включается в схему патогенетической терапии и использование йода в высокой концентрации приводит к его накоплению в тканях организма, что ограничивает использование препаратов йода, но при соответствующем контроле возможна коррекция йодного дефицита (М.В. Велданова, А.В. Скальный, 2001).

К ветеринарным препаратам в настоящее время предъявляются особые требования, что связано с интенсификацией сельскохозяйственного производства в сфере молочного и мясного животноводства. Существует потребность в разработке новых фумигационных препаратов с целью их использования в практическом животноводстве взамен традиционной антибиотикотерапии, малотоксичных, удобных в применении и имеющих более низкую стоимость, чем антимикробные препараты в других формах. Таким требованиям отвечают лекарственные препараты из растительного сырья, являющиеся неизученными и неиспользуемыми в качестве лекарственных средств для лечения животных. Эти препараты являются экологически чистыми, обладают высокими

терапевтическими свойствами и не снижают качества молока и мяса (В.В. Николаевский, А.Е. Еременко, И.К. Иванов, 1987; А.В. Червинская, 1999; В.В. Николаевский, 2000; И. А. Буренина, 2009). К числу этих растений относятся все эфирноносные растения, из которых выделяют эссенциальные масла, обладающие биологической активностью (К.А. Hammer, С.Ф. Carbon, Т.В. Riley, 1999; D. Kalemba, А. Kunicka, 2003; М.С. Foti, К.У. Ingold, 2003; С.Ф. Carson, К.А. Hammer, Т.В. Riley, 2006; С.Ј. Papadopoulos, С.Ф. Carson, В.Ј. Chang, Т.В. Riley, 2008; М.А. Saleh, S. Clark, В. Woodard, S.А. Deolu-Sobogun, 2010). В России существуют огромные запасы нескольких видов пихты, из которой получают пихтовое масло, широко используемое в народной медицине, обладающее рядом свойств, таких как противовоспалительное, противомикробное, противовирусное (S.Patel, 2015). В связи с изложенным выше, расширение научных исследований по изучению морфологических аспектов лабораторных животных и телят по силе воздействия на их организм фумигационных препаратов с различными действующими веществами является актуальной задачей.

Степень разработанности проблемы. Разработка новых термовозгонных шашек, содержащих в качестве действующих веществ компоненты, обладающие биологическим действием, должна сопровождаться исследованиями их безопасности и биологической активности. Для внедрения термовозгонных шашек в ветеринарную практику необходимо исследовать их на безопасность и определить морфофункциональное состояние животных при воздействии шашек.

В настоящее время в практической ветеринарии используются фумигационные препараты в виде термовозгонных шашек, такие как «Диксам», «Фумийод», «ГААС», которые с успехом используются для лечения и профилактики острых респираторных заболеваний сельскохозяйственных животных и птиц (А.И.Фокин, 2010; О.А. Булова, А.А. Блохин, В.В. Исаев, 2013; А.А. Карташова, 2014). Однако, в зависимости от региона, экономически целесообразно использовать термовозгонную смесь определенного состава, которая легкодоступна и дешева для конкретного региона, низкотоксична и способна обеспечивать эффективную возгонку действующих веществ, что позволяет разработать на ее основе новые

препараты, содержащие в качестве действующих веществ пихтовое масло и йод. В настоящее время имеются недостаточные данные по токсичности и биологическому действию шашек с йодом. Проблема использования фумигационных ветеринарных препаратов с эссенциальными маслами пока не решена, не изучен механизм действия компонентов шашек на морфофункциональные показатели животных.

Цель и задачи исследований. Цель исследования – изучить влияние на морфофункциональные и клинические показатели лабораторных животных и телят термовозгонных шашек, содержащих в качестве действующего вещества кристаллический йод и пихтовое масло.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Установить влияние шашек «Тамбей» и «Вимал» на морфофункциональное состояние лабораторных животных.
2. Изучить динамику клинического статуса телят с острым бронхитом при лечении шашкой «Тамбей».
3. Изучить морфологическую структуру внутренних органов (сердце, легкие, трахея, печень, почка) лабораторных животных при воздействии шашек «Тамбей» и «Вимал».
4. Выявить профилактический эффект от применения шашек «Тамбей» и «Вимал», установив влияние их компонентов (действующих веществ) на микрофлору воздуха (модельный опыт в затравочной камере и в условиях хозяйства).

Материалом для исследования являются термовозгонные шашки «Тамбей» и «Вимал». Объекты исследования – лабораторные животные (крысы и мыши), а также телята.

Научная новизна результатов исследования. Изучено влияние шашек «Тамбей» и «Вимал» на клинические показатели, а также морфологический и биохимический состав крови лабораторных животных и телят. Изучено влияние шашек на центральную нервную систему лабораторных животных. Изучены морфологические особенности органов лабораторных животных (сердце, легкие,

трахея, печень, почка) при воздействии шашек «Тамбей» и «Вимал». Дана токсикологическая характеристика термовозгонных шашек «Тамбей» и «Вимал» с определением острой ингаляционной токсичности (CL_{50}). Изучено действие шашек на микробную обсемененность воздуха помещений для содержания сельскохозяйственных животных, изучено их фунгицидное действие, определены возможные механизмы действия препаратов, препараты внедрены в практическое животноводство.

Теоретическая и практическая значимость работы. Состоит в изучении морфофункциональных и клинических показателей лабораторных животных и телят при применении термовозгонных шашек «Тамбей» и «Вимал». Выявлены антимикробные и фунгицидные свойства шашек, определены действующие концентрации, установлены основные механизмы терапевтического действия, материалы и результаты исследований могут быть использованы в учебном процессе при подготовке ветеринарных специалистов с высшим и средним ветеринарным образованием, разработанная методология изучения термовозгонных шашек может служить практическим руководством для разработки и изучения аналогичных препаратов. Препараты получили разрешение на промышленное производство («Вимал» - регистрационное удостоверение 40-3-10.15-2862 №ПВР-3.10.15/03204, «Тамбей» - регистрационное удостоверение 40-3-21.13-1517 №ПВР-3-1.8/02139, выданные Федеральной службой по ветеринарному и фитосанитарному надзору) и внедрены в ветеринарную практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Область диссертации включает изучение влияния термовозгонных шашек, предназначенных для лечения и профилактики острых респираторных заболеваний сельскохозяйственных животных, на морфофункциональное состояние организма животных и соответствует формуле специальности 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных, по пунктам:

2. Вопросы клинической ветеринарии, принципы, методы и технологии обследования, общей, специальной и инструментальной диагностики болезней животных, частная синдроматика (кардио-, нейро-, гепато-, нефропатология, желудочно-кишечные, респираторные, репродуктивные расстройства).

5. Принципы и методы общей и частной лекарственной, физиотерапии и профилактики незаразных болезней, научные основы диспансеризации продуктивных и мелких домашних животных.

9. Структура и функции клеток, тканей и органов животных, взаимосвязь функциональных, структурных и гистохимических изменений в норме и патологии.

Апробация результатов. Материалы диссертации доложены на Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Эколого-биологические проблемы использования природных ресурсов в сельском хозяйстве», (Екатеринбург, 2017) и X Международной научно-практической конференции «INTERNATIONAL INNOVATION RESEARCH» (Пенза, 2017), а также на ежегодных заседаниях ученого совета ГНУ Совета Пермского НИИСХ Россельхозакадемии по заслушивании отчетов по научно-исследовательской работе.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 6 работ, из них – 4 в изданиях, рекомендованных ВАК. Общее количество печатных листов составляет 2,91; из них 2,32 п.л. принадлежит автору.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Морфофункциональное состояние организма здоровых лабораторных животных и телят с респираторной патологией при применении им термовозгонных шашек «Тамбей» и «Вимал».
2. Морфологическая структура внутренних органов лабораторных животных при воздействии ветеринарных препаратов: термовозгонных шашек «Тамбей» и «Вимал».

3. Влияние шашек «Тамбей» и «Вимал» на патогенез респираторных заболеваний сельскохозяйственных животных. Побочные эффекты препаратов термовозгонных шашек «Тамбей» и «Вимал», которые следует учитывать при их использовании.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Данные о состоянии научной проблемы

В настоящее время в практической ветеринарии применяют ветеринарные препараты на основе термовозгонных смесей с ингаляционным путем введения. Применение ингаляционных ветеринарных препаратов является целесообразным, особенно на предприятиях с большим поголовьем скота и птицы (Б. Ф. Бессарабов, В. Ю. Полянинов, 2006; M. R. Askermann at all, 2010). Например, на птицефабриках регулярно проводят аэрозольные вакцинации и ингаляционное введение лекарственных препаратов, и сложившаяся инфраструктура позволяет использовать фумигационные средства (Ю.И. Боченин и др., 2004; В. Быков и др., 2009; Д.Г. Готовский, 2009, 2010). Также актуальна проблема дезинфекции и дезинсекции животноводческих помещений препаратами на основе термовозгонных смесей, ввиду того, что в них происходит накопление большого количества болезнетворных бактерий, плесневых и дрожжевых грибков. К преимуществам представленного метода обработки помещений можно отнести также, что не требуется сложной техники, а также то, что этот метод позволяет обработать самые труднодоступные участки помещений для содержания животных и птицы (Б.Ф. Бессарабов, В.Ю. Полянинов, 2006; Н.А. Архипченко, 2009).

Преимущества ингаляционного метода при терапии и профилактике заболеваний животных состоят в том, что действующее вещество препарата вводится непосредственно в органы дыхания, при этом происходит интенсивное всасывание лекарственного вещества в кровь через слизистые оболочки носовых полостей и через легкие. При ингаляционном методе лечения и профилактики лекарственные вещества вводятся в организм в газообразном, парообразном состоянии или в форме дыма, оказывая местное, рефлекторное и резорбтивное действие на организм животных. При применении ингаляций происходит накопление лекарственных веществ в легких, высокие концентрации длительное время сохраняются в крови. Органы дыхания - это относительно автономная

система иммунной защиты, вырабатывающая как неспецифические (лизоцим, лактоферрин, интерферон, пирогены) средства защиты, так и специфические антитела (В. С.Ярных, 1972). Действующее вещество препарата при заболевании верхних дыхательных путей непосредственно контактирует с очагом поражения (Ю.Ф. Мишанин, М.Ю. Мишанин, 2002). Концентрация лекарственных веществ в легких при ингаляционном методе введения сохраняется более длительное время (около 30 часов) по сравнению с внутримышечным путем введения (В.Н. Квятковский, 1986).

1.2. Характеристика дыхательной системы и газообмена

Дыхательная система - совокупность органов, обеспечивающих дыхание - процессы обмена кислородом и углекислым газом между организмом и внешней средой. Дыхательная система включает воздухоносные пути и легкие. Бронх каждого легкого последовательно делится на мелкие бронхи, бронхиолы, терминальные бронхиолы, дыхательные бронхиолы, альвеолярные ходы, альвеолы. Морфологической и функциональной единицей легкого является так называемый ацинус (лат. *acinus* — виноградная ягода), представляющий собой одно из разветвлений терминальной бронхиолы. Ацинус включает респираторную (дыхательную) бронхиолу и альвеолярные ходы, которые заканчиваются альвеолярными мешочками. Внутренняя поверхность альвеолы содержит сурфактант. (М.Г. Величко, 2012).

У позвоночных животных дыхание - комплекс сложных процессов, включающих внешнее дыхание и тканевое внутреннее дыхание. Внешнее дыхание включает два этапа: обмен воздуха между внешней средой и легкими и обмен газов между кровью малого круга кровообращения и воздухом альвеол. Тканевое дыхание включает транспорт газов кровью и газообмен между кровью и тканями, а также метаболические реакции в тканях в присутствии кислорода. В альвеолах происходит перемещение кислорода из воздуха альвеол к клеткам и углекислого газа в обратном направлении путем диффузии, при этом газы находятся в растворенном состоянии и движутся по градиентам концентрации.

Общая дыхательная поверхность легочных альвеол у человека составляет 50 м^3 , что превышает поверхность тела в несколько раз. Дыхательная поверхность легких у лошадей составляет 500 м^3 , у овцы 50 м^3 . В состоянии покоя вентилируется примерно 1/6 часть альвеол. При движении количество альвеол, задействованных в процессе дыхания, может увеличиться в несколько раз. Основным фактором, определяющим диффузию газов из альвеолярного воздуха, является разность парциального давления по обе стороны альвеолы или градиент парциального давления. Толщина альвеолярной мембраны вместе с прилегающей к ней стенкой капилляра, очень мала ($0,3 - 0,7$ микрона). Строение мембраны обеспечивает свободный обмен газов в течение короткого времени между воздухом альвеол и кровью. Диффузия происходит из области с более высоким парциальным давлением в область с более низким давлением. Разность между парциальным давлением кислорода в альвеолярном воздухе и в венозной крови легких составляет 60 мм рт. ст. , что вызывает диффузию кислорода в кровь. У углекислого газа разница парциального давления меньше, но он лучше проходит через мембраны. На этапе тканевого дыхания при окислении органических соединений газообмен между кровью и тканями способствует высвобождению энергии. Энергия используется для деятельности клеток, органов, тканей организма (В.Н.Квятковский, 1976).

Выпадение или торможение любого из этапов дыхания приводит к состоянию кислородной недостаточности - гипоксии - и создает опасность для жизни животного. (М.Г. Величко, 2012; А.Г. Зарифьян, Т.Н. Наумова, А.К. Нартаева, И.Е. Кононец, 2013). При заболеваниях легких происходят изменения функций внешнего дыхания из-за уменьшения дыхательной поверхности легких, нарушения проходимости бронхов, расстройства вентиляции (В.Н. Квятковский, 1976).

1.3. Бронхит и бронхопневмония телят

Бронхит - воспаление слизистой и подслизистой оболочки бронхов. По течению различают острый и хронический бронхит. В зависимости от локализации воспалительного процесса различают макробронхит, когда воспалительный процесс развивается в крупных бронхах, и микробронхит, когда поражаются мелкие бронхи. По характеру воспалительного экссудата бронхит может быть катаральным, фибринозным, гнойным, гнилостным и геморрагическим. Острый бронхит - остро возникшее воспалительное заболевание бронхов, ведущим клиническим признаком которого является кашель. Одним из факторов, влияющих на заболеваемость телят острыми респираторными заболеваниями, в том числе бронхитами, является несоответствие микроклимата животноводческих помещений требуемым параметрам. Так, температура в помещении для содержания телят 20 – 120 дневного возраста должна составлять 15-20 °С при относительной влажности 40 – 75 %, показатель бактериальной загрязненности должен быть не более 20 тыс. КОЭ/м³ (А.Е. Черницкий, А.И.Золотарев, М.И. Рецкий, 2015; Н.В.Черный, Ю.П. Балым, Н.Н. Хмель, 2016). Основными патогенетическими факторами бронхитов являются нарушения функций системы бронхопульмональной защиты и систем иммунитета, структурная перестройка слизистой оболочки бронхов и развитие классической патогенетической триады (гиперкриния, дискриния, мукостаз) и выделение медиаторов воспаления и цитокинов (М.Е. Остякова, 2013). Содержание крупного рогатого скота в условиях животноводческих комплексов в условиях закрытых помещений, на ограниченных площадях, снижает уровень резистентности, в таких условиях в патологический процесс вовлекаются различные микробные, вирусные и грибковые агенты. Бронхиты и бронхопневмонии могут быть вызваны сапрофитными микроорганизмами, которые становятся патогенными только при снижении резистентности организма животных (В.Н. Денисенко, 1983) На промышленных комплексах болезни органов дыхания являются основной причиной гибели телят в возрасте до 6 месяцев (И.В. Фатеева, 2002). Эти заболевания носят сезонный характер и

охватывают до 50% поголовья. Зимне-весенняя вспышка обычно начинается в феврале с максимальным количеством больных и их гибелью в марте и апреле. (А.В. Товкес, 2015). Респираторные заболевания протекают особенно тяжело у телят до 4-месячного возраста, гибель может составлять до 10 - 16 % от числа заболевших (И.В. Фатеева, 2002). Дисбаланс кальция и магния у новорожденных телят приводят к нарушению нервно-мышечной проводимости и мышечного тонуса, что проявляется более поздним появлением сосательного рефлекса и уверенной позы стояния у новорожденного. Низкая интенсивность сосательного рефлекса, позднее его проявление, а также нарушение всасывания колостральных иммуноглобулинов из кишечника в условиях выраженного и длительного послеродового респираторно-метаболического ацидоза при его неадекватной дыхательной и метаболической компенсации приводят к нарушению формирования пассивного иммунитета и развитию иммунодефицитного состояния у телят (А.Е. Черницкий, Л.И. Ефанова, А.И. Золотарёв, А.Г. Шахов, С.В. Шабунин, М.И. Рецкий, 2013).

Бронхиты могут быть вызваны инфекционными агентами (микоплазмы, хламидии, вирусная респираторная синцитиальная инфекция, парагрипп, аденовирусная инфекция). Чаще всего респираторные инфекции проявляются у молодняка, у взрослых животных могут протекать в латентной форме. Клинические признаки включают повышение температуры, кашель, выделения из носа. Вспышка заболеваний наблюдается в осенне-зимний и весенний период (М.Т. Толубаева, Е.Д. Крутская, А.Р. Нургазиева, Ж.Ч. Орозов, 2017).

Клинические признаки микробронхита включают глухой кашель, серозно-катаральные носовые истечения, влажные мелкопузырчатые хрипы, смешанную одышку, учащение пульса, дыхания, повышение температуры тела до 40°C, снижение аппетита или его отсутствие. В трахеальных смывах присутствуют энтеропатогенные *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*. Отмечается повышенная чувствительность всей трахеи и области ребер при пальпации, очаги притупления при перкуссии грудной клетки отсутствуют. У телят, заболевших макробронхитом, проявляется кашлевая реакция при пальпации последнего

трахеального кольца (Л.И. Ефанова, А.И. Золотарев, А.Е. Черницкий, О.А. Манжурина, И.В. Парфенова, М.И. Адодина, 2013).

При исследовании телят красно-пестрой породы 14-дневного возраста, больных бронхитом (Черницкий А.Е., Золотарев А.И) отмечали следующие признаки микробронхита: появление самопроизвольного кашля с выбросом мокроты, при аускультации грудной клетки сухие или влажные крупно- и мелкопузырчатые хрипы, смешанную одышку, серозные истечения из носовой полости, гиперемию слизистой оболочки носа, повышение температуры тела до 40 °С. Через 7-8 суток состояние ухудшалось, произошло развитие трахеобронхита со следующими клиническими признаками: появление звонкого болезненного кашля, сухих или влажных крупнопузырчатых хрипов в трахее и бронхах, серозно-катаральных носовых истечений, повышение чувствительности всей трахеи при пальпации, увеличение ЧСС до 100 и ЧДД до 48 в минуту. Также авторы отмечают, что пальпация последнего трахеального кольца эффективна для ранней диагностики трахеобронхита. Кашель при пальпации средней и верхней трети трахеи появляется на поздних стадиях трахеита и трахеобронхита (А.Е. Черницкий, А.И. Золотарев, 2015).

А.Е. Черницкий и др. проводили сравнительный анализ клинических признаков макро- и микробронхитов у телят 45-дневного возраста. У животных с макроbronхитом симптомокомплекс заболевания развивался в течение 14 дней, отмечали следующие клинические симптомы: появление звонкого болезненного кашля, сухих или влажных крупнопузырчатых хрипов в трахее и бронхах, серозно-катаральных носовых истечений, повышение чувствительности всей трахеи при пальпации, увеличение частоты сердечных сокращений ($101,0 \pm 6,5$ ударов в минуту) и дыхательных движений ($45,1 \pm 3,25$ в минуту). Температура тела была субфебрильной ($39,5 \pm 0,1$ °С), аппетит сохранен. Макроbronхит в 100 % случаев сочетался с трахеитом. У телят с микробронхитом заболевание развивалось в течение 10 дней, клиническое состояние животных было более тяжелым: присутствовал глухой кашель с выбросом мокроты, серозно-катаральные носовые истечения, влажные мелкопузырчатые хрипы, наблюдалось

повышение чувствительности трахеи и межреберных промежутков при пальпации, наблюдалась смешанная одышка, увеличение частоты сердечных сокращений ($117,0 \pm 2,25$ ударов в мин.), дыхательных движений ($53,3 \pm 3,2$), температура тела составляла $40,0 \pm 0,13^{\circ}\text{C}$. Животные лежали с вытянутой шеей, аппетит был снижен или отсутствовал. У 70% телят, заболевших микробронхитом, наблюдали осложнение в виде бронхопневмонии. У телят, которые впоследствии заболели бронхитом, через 24 часа после рождения отмечалось высокое содержание молочной кислоты в крови. Этот признак свидетельствует о дефиците кислорода в организме теленка (Н.Н. Каверин, М.И. Рецкий, 2011). У этих телят концентрация молочной кислоты в крови через 24 ч после рождения была выше на 100,8 и 34,7 %, чем у телят опытной группы. При длительной гипоксии у новорожденного теленка создаются условия для протекания окислительных реакций по анаэробному типу с образованием токсичных продуктов. Избыточное накопление их в организме животного действует угнетающе на факторы иммунитета, вызывает оксидативный стресс, приводит к снижению резистентности животных и развитию бактериальных и вирусных инфекций (А.Е. Черницкий, В.И. Шушлебин С.В. Шабунин, А.И. Золотарев, Л.И. Ефанов, 2013).

Бронхопневмония телят протекает более тяжело. В начале болезни наблюдается вынужденное лежачее положение тела, шерстный покров взъерошен, аппетит отсутствует. Лимфатические узлы подвижные, безболезненные, упругой консистенции, местная температура повышена. Конъюнктивы гиперемированы в начале болезни, при поздних стадиях отмечалась ее цианотичность, небольшая отечность. Пульс ритмичный, учащенный, жесткий, хорошего наполнения. У животных наблюдается поверхностное дыхание, отмечается одышка брюшного типа. В некоторых случаях появляются носовые истечения: прозрачные, обильные. Отмечается кашель, сначала сухой и болезненный, непродолжительный, затем, ближе к выздоровлению, продолжительный, безболезненный, влажный. Задняя граница легких не изменена. При перкуссии выявляют очаги притупления. При аускультации

хорошо прослушиваются сухие или влажные хрипы в бронхах и легких, в зависимости от стадии болезни. У заболевших телят отмечался кашель при пальпации последнего трахеального кольца и вдыхании холодного воздуха. Температура тела больных животных находится на верхней границе нормы либо повышена на 0,5– 1,0 °С, температура может повышаться до 40,5 °С. Количество дыхательных движений учащено до 32 – 38 в минуту. В результате анализа бронхиального секрета и слизи из носовой полости обнаружена условно патогенная микрофлора: *St. aureus*, *Str. pneumonia*, *Proteus vulgaris*, *Pasteurella haemolítica* (В.И. Великанов, А.В. Кляпнев, С.С. Терентьев, Л.В. Герасимова, 2017).

Основным средством лечения неспецифического бронхита и бронхопневмонии являются антибиотики, сульфаниламиды. Однако их эффективность в настоящее время значительно снизилась из-за формирования устойчивости микроорганизмов к этим препаратам (И.В.Фатеева, 2002; И.П. Кондрахин, 2003). Важным направлением развития химиотерапии является замедление развития устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам с помощью комбинированной антибиотикотерапии (И.В. Фатеева, 2002).

Схема лечения, используемая в практическом животноводстве, включает 5% энрофлокс подкожно из расчета 1 мл на 10 кг массы тела животного в течение трех дней подряд. Поводится аэрация в присутствии животных парами соединения йода однохлористого с кусочками алюминия из расчета 50 г алюминия на 1 л однохлористого йода. Экспозиция от начала паровыделительной реакции – 35– 37 минут. Обработка парами экзотермической реакции проводят 2 раза с интервалом 3 дня. В схему лечения включают 24% раствор эуфиллина в дозе 1 мл внутримышечно, 1 раз в день, 3 дня подряд, раствор трипсина 1,5 мг/кг массы животного внутритрахеально, 1 раз в сутки, 3–4 дня подряд (В.И. Великанов, А.В. Кляпнев, С.С. Терентьев, Л.В. Герасимова, 2017).

При заболеваниях дыхательной системы у животных можно проводить групповое лечение в аэрозольных камерах или в помещениях для содержания животных. Камеры герметизируют и снабжают вытяжной вентиляцией и

канализацией. Под аэрозольную камеру может быть переоборудован любой отсек помещения животноводческой фермы, телятника, родильного отделения (В.С. Ярных, 1972). Камера содержит действующее вещество в нужной концентрации в виде газа, дыма или пара. Аэрозоли получают с помощью механических генераторов, жидкость распыляют в потоке воздуха. Также можно использовать специальные приборы – vaporizatory, которые состоят из сосуда для лекарственного раствора, нагревателя, резервуара для воды или пара и маски, через которые подается смесь действующего вещества и пара. При ингаляционном пути введения препаратов в организм животных исключаются стрессовые воздействия и болевые ощущения.

В.Н. Квятковским описан принцип оксигенозолеотерапии в методических рекомендациях (В.Н. Квятковский, 1980). Оксигенозолеотерапия проводится аналогично аэрозолотерапии, отличие состоит в том, что в первом случае используется кислород, а во втором сжатый воздух. Оксигенозоли представляют собой аэродисперсные системы, состоящие из мельчайших капелек жидкости, взвешенных в кислороде. Сущность метода состоит в том, что в камерах с ограниченным объемом распыляется лекарственное вещество, которое попадает в органы дыхания животных. Рекомендуются использовать камеры размером 150*150*145 см. и объемом 3260 л., представляющие собой каркас из деревянных реек, на который натянута пленка. Расчет количества животных в камере проводится из принципа: на 1 кг веса животных - 14±1 л объема камеры. В качестве генератора применяется САГ – 1. Кислород подводится из баллона через редуктор, поддерживающий давление в 3,5 атмосферы. От редуктора кислород подводится к генератору САГ–1. В стакан генератора помещается лекарственный препарат в виде раствора. Под давлением 3,5 атмосферы кислород образует золь лекарственного средства с величиной капель 5-10 микрометров. В течение трех минут камера заполняется туманом оксигенозолей, содержание кислорода в камере около 31 %. Обогащение камеры кислородом продолжительностью 1,5 минуты проводится двукратно в течение сеанса лечения. Лечение рекомендуется проводить один раз в сутки, 3 - 4 или более дней подряд. Для расчета лечебной

дозы оксигенозолой лекарственных веществ применяется формула Ю.В. Головизнина: $D = C * U * T * K$,

где D – доза лекарственного вещества, мг/кг или ЕД/кг, умноженная на массу животного,

C – концентрация лекарственных веществ в литре воздуха,

U – минутный объем дыхания в литрах,

T – время ингаляции оксигенозолой в минутах,

K – коэффициент абсорбции золой слизистыми оболочками дыхательных путей ($0,5 \pm 0,1$).

Для расчета количества лекарственного вещества для одного сеанса лечения необходимо концентрацию его в одном литре умножить на объем камеры. Отмечен более короткий период выздоровления при применении оксигенозолетерапии по сравнению в аэрозолетерапией, сроки выздоровления составили 5-6 дней и 7 и более дней соответственно (В.Н.Квятковский, 1980; 1986).

1.4. Характеристика термовозгонных шашек

Действующим веществом применяемых нами шашек являются натуральные компоненты – йод и пихтовое масло, в то время как для лечения воспалительных заболеваний, в том числе острых респираторных, у сельскохозяйственных животных и птицы в ветеринарии широко, а иногда бесконтрольно применяются антибиотики, что приводит к снижению их терапевтической эффективности за счет выработки устойчивости к ним у бактерий. Антибиотики накапливаются в организме животных и в окружающей среде, попадают в организм людей с пищевыми продуктами, вызывая аллергические реакции (А.С. Кашин, Г.В. Кашина, В.Г. Шелепов, 2016). Пихтовое масло и другие эфирные масла находятся в организме непродолжительное время (около 20 минут) и не накапливаются в организме (В.В. Николаевский, А.Е. Еременко, И.К. Иванов, 1987; А.В.Червинская, 1999; В.В. Николаевский, 2000; И. А. Буренина, 2009).

В Российской Федерации зарегистрировано и используется несколько ветеринарных препаратов на основе термовозгонных смесей. Существующие в настоящее время в России ветеринарные препараты на основе термовозгонных смесей представлены шашками с содержанием йода и шашками с пихтовым маслом. Шашки на основе йода: «Диксам» (производства ООО «Группа Фокина», г.Шиханы, регистрационное удостоверение лекарственного препарата для ветеринарного применения № ПВР-5-4.5/01617); «Вимал» (производства «Санветпрепарат-плюс», г.Пермь, регистрационное удостоверение 40-3-10.15-2862 № ПВР-3.10.15/03204); «Клиодезив» (производства ООО «ФармПромВет», г. Саратов, регистрационное удостоверение 44-3-14.15-3010 ПВР-3-7.0/02613); шашка с пихтовым маслом «Тамбей» (производства «Санветпрепарат-плюс», регистрационное удостоверение 40-3-21.13-1517 № ПВР-3-1.8/02139). (Государственный реестр лекарственных средств и кормовых добавок Минсельхоз РФ; Фокин А.А., 2010; Д.Г. Готовский, А.А. Карташова, Е.А. Карпенко, В.Б. Голубчиков, 2011).

Разработаны термовозгонные шашки на основе соединений йода: термовозгонная шашка «МК Йод», шашка «Сплендер» и его аналог «Диксам», а также шашка «ГААС», производимые в России и в республике Беларусь (Д.Г. Готовский, А.А. Карташова, 2013; А.А. Карташова, 2014). Препарат «МК-ЙОД» по внешнему виду представляет собой таблетку черного цвета, состоящую из термовозгонной смеси (перхлорат калия, уголь активированный и др.) и действующего вещества - йодистого калия. Шашка обладает бактерицидным действием и используется для санации воздушной среды и поверхностей животноводческих помещений в присутствии животных. При изучении saniрующего действия препарата «МК-ЙОД» при дезинфекции птичника получены следующие результаты: дезинфекция препаратом «МК-ЙОД» способствовала снижению общей микробной контаминации (в том числе микроорганизмов из рода стафилококков) поверхностей клеточных батарей в 3,3 раза по сравнению с исходными данными до проведения обработки (Д.Г. Готовский, А.А. Карташова, Е.А. Карпенко, В.Б. Голубчиков, 2011). Дезинфекция

препаратом «МК-ЙОД» не оказывала влияния на показатели обмена веществ кур-несушек и свиней (Д.Г. Готовский, А.А. Карташова, 2011).

Шашки «Диксам», «Сплендер» и «ГААС» содержат йод в качестве основного действующего вещества, а также химические быстросгорающие компоненты для возгонки. Эти шашки обладают широким спектром бактерицидного действия и предназначены для использования в присутствии животных (Д.Г. Готовский, А.А. Карташова, 2013; А.А. Карташова, 2014). После проведения однократной санации воздуха препаратом «ГААС» отмечено снижение общей микробной обсеменённости воздуха в 1,5 – 1,7 раза (А.А. Карташова, 2014). Йодные шашки показали высокую профилактическую активность для санации воздуха помещений для содержания сельскохозяйственных животных и птицы (Б.Ф. Бессарабов, В.Ю. Полянинов, 2006; Н.А. Архипченко, 2009).

Существуют термовозгонные шашки, которые используют как инсектицидные средства.

Шашка Пешка–В - инсектоакарицидное средство в форме пиротехнического порошка, расфасованного в банки и содержащее в качестве действующего вещества циперметрин (48%), а в качестве вспомогательных компонентов нитроцеллюлозу, кварцевый песок, триацетин и стопиновый шнур (фитиль). По внешнему виду представляет собой порошок светло-серого или светло-коричневого цвета. Входящий в состав шашки Пешка–В синтетический пиретроид циперметрин обладает выраженной инсектоакарицидной активностью в отношении активных стадий паразитиформных и акариформных клещей, двукрылых и бескрылых насекомых. Циперметрин специфически действует, как нейротоксин на нервные синапсы членистоногих, что приводит к нарушению передачи нервных импульсов от нервных клеток к мышцам, параличу и гибели паразита. В процессе тления пиротехнического состава происходит возгонка действующего вещества, т.е. его испарение в виде аэрозоля. За время экспозиции происходит конденсация аэрозоля и полное покрытие всей поверхности обрабатываемого объекта действующим веществом (циперметрином) с размером частиц на уровне 1-2 молекул.

Инсектицидная шашка «Тихий вечер», производства ООО «Пироспецэффект», патент RU 2458506C1. Разработана для уничтожения комаров и других насекомых. Основой шашки является восковой дымовой состав, не содержащий высоко токсичных и канцерогенных веществ (диоксинов и бензопиренов). Шашка содержит действующее вещество – перметрин (10%). (Свидетельство о государственной регистрации инсектицидного средства № RU.77.99.88.002.E.003238.04.13. от 29.04.13).

Способ получения аэрозолей дезинфицирующих и лечебных препаратов состоит в создании аэрозолей (туманов) при помощи тлеющих составов (С.М. Лобанов, 2012). Принцип действия термовозгонных шашек на основе йода основан на возгонке кристаллического йода за счет теплоты, выделяющейся при тлении термовозгонной основы.

В условиях тления шашек с действующими веществами – йодистый калий, йодкрахмальный комплекс ($T > 400^{\circ}\text{C}$) при избытке окислителя, образуется элементный йод, которым и происходит обработка (Д.Г. Готовский, А.А. Карташова, Е.А. Карпенко, В.Б. Голубчиков, 2011; Д.Г. Готовский, А.А. Карташова, 2011; Д.Г. Готовский, В.В. Петров, А.А. Карташова, 2012).

При тлении основы термовозгонных препаратов до 50% действующего вещества расходуется, полученный дым имеет стабильные размеры частиц и содержит 50% действующего вещества и 50% золы. Концентрация действующих веществ в воздухе увеличивается после сгорания смеси, достигает максимума, определяемого объемом помещения, в течение 10 мин экспоненциально уменьшается в результате вентиляции и осаждения. На осаждение действующих веществ влияет ориентация поверхности, высота, материал для отбора проб (M. W. Roff, L. K. Griffiths, N. Gobeau, P. D. Johnson, D. Pickering, D. A. Rimmer, C. J. Saunders, J. P. Wheeler, 2006). При этом в обрабатываемом помещении образуется регулируемая газовая среда, содержащая микро и наночастицы действующего вещества. Действующее вещество быстро заполняет весь объем помещения и все труднодоступные для обычного мелкокапельного аэрозоля места, наночастицы обладают электрическим зарядом и практически не оседают, создавая устойчивое

аэрозольное облако, не требуется специального оборудования для создания аэрозоля и др. Все это значительно улучшает эффективность и качество санации помещений, снижает материальные затраты на проведение дезинфекции (С.Ю. Солодников, И.В. Солова, 2006; В. Быков, 2009).

Термовозгонные смеси, используемые в качестве основы фумигационных препаратов: хлорат калия, аммоний хлористый, органический дымообразователь (углеводородное горючее): воск, канифоль, или парафин и т.д., мел. (Пат. 2399385). В статье Paola Gonzalez Audino и др. представлен следующий состав термовозгонной смеси: 2 KClO_3 (29 %), каолин (51 %) и α -циклодекстрин BCD (20%) в качестве горючего (P. Gonzalez, H. Masuh, E. Zerba, 2005). Брикет дымообразующий имеет следующий состав термовозгонной смеси: опилки древесные (15-40%), мука (25-40%), аммиачная селитра (20-60%) (патент RU 2224 435C1).

Шашки, разрешенные к применению на территории Российской Федерации (производство Англия, Испания):

FumiCup Insecticide Smoke Tablets. Инсектицидное средство. Состав термовозгонной смеси: хлорат калия (25-50%); канифоль (1-10%); тальк - $\text{Mg}_3\text{H}_2(\text{SiO}_3)_4$ (25-50%); хлорид аммония (10-20%).

FumiFull Disinfectant Smoke Tablets. Дезинфицирующее средство. Состав термовозгонной смеси: хлорат калия (25-50%); тальк - $\text{Mg}_3\text{H}_2(\text{SiO}_3)_4$ (10-25%); хлорид аммония (10-20%).

FumiGol Flush Insecticide Smoke. Инсектицидное средство. Состав термовозгонной смеси: хлорат калия (2,5-25%); канифоль (1-25%); тальк - $\text{Mg}_3\text{H}_2(\text{SiO}_3)_4$ (50-75%).

1.5. Общебиологические свойства йода

Йод относится к числу необходимых микроэлементов, участвующих в биохимических процессах организма. Свободный йод является летучим, он присутствует в микроколичествах в природе во всех живых объектах. При нагревании до 183 градусов йод возгоняется, образуя фиолетовые пары, при такой температуре йод находится в молекулярной форме I_2 (Г.Ф. Жукова, С.А. Савчик,

С.А. Хотимченко, 2004). Соединениями йода являются йодиды (соединения отрицательного одновалентного йода), йодаты и йодорганические соединения. Основная форма йода в биосфере – это йод в степени окисления +1, который обладает биологической активностью и асептическими свойствами. Основное поступление йода в организм – из пищи и воды, а также до 50% необходимого количества может быть получено из воздуха. При поступлении йода с пищей и водой он поступает в организм в виде йодидов и йодатов, и в виде органических веществ. После приема внутрь почти весь йод всасывается в тонком кишечнике, поэтому можно говорить о его 100% биодоступности. В крови йод циркулирует как в виде йодида, так и в связанном с белками состоянии. В течение 2-х часов после всасывания он распределяется в межклеточном пространстве, в неорганической форме накапливается в щитовидной железе, почках, желудке, молочных и слюнных железах (Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, 2008). Йод наиболее полно всасывается со слизистых оболочек и эпителия верхних дыхательных путей и кожи. Абсорбированная часть проникает в ткани и органы, селективно поглощается щитовидной железой. При поступлении йода в организм в виде йодидов часть йода не поступает в щитовидную железу, так как выводится почками (М.В. Велданова, А.В. Скальный, 2001). Биологическая активность йода проявляется в его участии в синтезе тироксина. Йод входит в состав тироксина T_3 и трийодтиронина T_4 , гормонов щитовидной железы, которые определяют активность течения практически всех обменных процессов в организме, влияя на синтез белка и рибонуклеиновой кислоты (РНК) в клетке. Недостаточное поступление йода из окружающей среды в организм приводит к заболеваниям щитовидной железы и целому ряду йододефицитных состояний. Йод стимулирует синтез гормонов щитовидной железы и предупреждает развитие зоба при дефиците йода в окружающей среде. Являясь структурным компонентом тиреоидных гормонов, йод регулирует обменные процессы в организме – увеличивает синтез белков, повышает распад жиров и углеводов. Ряд других тканей организма также способны к накоплению йода – это слюнные железы, железы желудка, плацента, молочная железа (Г.Ф. Жукова, С.А. Савчик, С.А.

Хотимченко, 2004). Выведение йода из организма характеризуется наличием "быстрой" (1—24 ч) и "медленной" (14—64 ч) фаз выведения с периодом полувыведения из органов равным 10—20 часов (А.Е. Федоренко, 2003). Выделение йода экскреторными железами сопровождается раздражением железистой ткани и увеличением секреции. На основании этого эффекта возникает отхаркивающее действие и лактогенный эффект молока с добавлением йода (О.А. Абдуллаев, А.В. Сергиенко, М.Н. Ивашев, 2015).

В пищу йод добавляют главным образом в виде йодида калия, который является нестабильным соединением, имеет высокую химическую реактивность и подвержен разрушению при хранении и термической обработке продуктов (Я.В. Благосклонная, 2001). С биологической точки зрения для восполнения дефицита йода лучше использовать йод в виде комплексов с органическими соединениями, например, казеиновые и другие белковые комплексы йода (йодовидон – йод с поли-N-пирролидоном) (А.А. Шапошников, В.Л. Владимиров, Д.В. Дейнека, О.В. Буханова, 2004; Н.П. Лысенко, Л. В. Рогожина, 2009).

В парообразном состоянии молекулярный йод обладает сильным раздражающим действием (Д.Б. Полутов, К.А. Якунин, В.Н. Зубарев, И. В. Леонтьева, 2009). Водные настои йода также обладают раздражающими свойствами, они нестабильны, эти проблемы преодолевается созданием йодофорных комплексов («йод-носители» или «йод-рилизинг-агенты»). Самые популярные препараты, используемые в настоящее время как антисептики и дезинфицирующие средства - это повидон-йод и полоксамер-йод. Йодофоры представляют собой комплексы йода и солубилизирующего агента или носителя, который действует как резервуар активного йода (W.Gottardi, 1991). Хотя бактерицидная активность сохраняется, йодофоры считаются менее активными в отношении некоторых грибов и спор грибов, чем настои (W. A. Rutala, 1995).

Существует форма йода (йодказеин), где неорганический йод находится в химической связи с органической матрицей. Йод ковалентно связан с казеином – белком коровьего молока (В. Н. Козлов, 2007; Патент 2192150С1РФ, А32L1/304, 1/305).

Препараты йода обладают различными свойствами: бактерицидным, в том числе действуют против микобактерий, фунгицидным, противовирусным и спороцидным (W. Gottardi, 1991; G. McDonnell, A. D. Russell, 1999).

Противомикробными свойствами обладают только соединения положительно поляризованного одновалентного йода (свободный молекулярный йод, однохлористый йод и его комплексные соединения с небелковыми полимерами). Йод быстро проникает в микроорганизмы (S. L. Chang, 1971) и атакует ключевые группы белков, в частности, содержащие свободную серу аминокислоты цистеин и метионин (W. C. Kruse, 1970), нуклеотиды и жирные кислоты (K. Apostolov, 1980), что приводит к гибели клеток. Цитотоксическое действие йода также обусловлено связыванием йода с липидами и липопротеидами клеточных мембран, так как йод способен присоединяться к кратным связям углерод-углерод в молекулах липидов. Антимикробный спектр йода широк и включает бактерии, дрожжи, плесень, простейшие и вирусы (R.A. Cooper, 2007).

1.5.1. Противовирусные свойства йода

Противовирусные свойства йода изучены мало. Установлено, что нелипидные вирусы и паравирусы менее чувствительны к йоду, чем вирусы с оболочками, содержащими липиды (H. N. Prince, D. L. Prince, R. N. Prince, 1991). Вероятно, йод поражает поверхностные белки оболочки вирусов, также может дестабилизировать жирные кислоты мембран с помощью реакции с ненасыщенными углеродными связями (V. S. Springthorpe, S.A. Satter, 1990). Повидон-йод действует против вирусов типа А, включая штаммы H1N1, H3N2, H5N3 и H9N2, подавляя инфекцию на 23,0-97,5% (N. Sriwilaijaroen, P. Wilairat, H. Hiramatsu, T. Takahashi, T. Suzuki, M. Ito, Y. Ito, M. Tashiro, Y. Suzuki, 2009). Механизмы снижения вирусного роста в культуре эпителиальных клеток (MDCK) с помощью повидон-йода включают в себя блокировку прикрепления вирусов к клеточным рецепторам и ингибирование вирусного высвобождения и распространения из зараженных клеток (V. S. Springthorpe, S. A. Satter, 1990). Повидон-йод, содержащий 1% йода, обладает выраженным противовирусным действием и снижает титры вируса парагриппа (Human parainfluenzavirus type 3) и

коронавируса 229-E (Human coronavirus 229-E) на 99% (S. A. Sattar, V. S. Springthorpe, Y. Karim, P. Loro, 1989).

1.5.2. Противогрибковые свойства йода

Противогрибковый эффект йода обусловлен нарушением синтеза эргостерина, изменением проницаемости мембраны гриба и лизосом клетки. Ионы йода способны окислять фосфолипиды клеточной стенки грибов, приводя к появлению в клеточной мембране щелей, вследствие чего нарушается трансмембранный ионный потенциал. Клетка гриба гибнет за счет выхода ионов калия и вхождения ионов натрия с водой. Фунгицидное действие развивается за счет разрушения белков мембраны грибов (О.А. Абдуллаев, А.В. Сергиенко, М.Н. Ивашев, 2015). Фунгицидное действие йода выражено в различной степени в отношении различных видов грибов так, например, в отношении *Trichophyton mentagrophytes* и *Candida albicans* проявляет умеренную активность (В.Я. Никитин, Н.Х. Кучерук, П.И. Кузьменко, В.В. Винников, 1999; А.Х. Шантыз, П.В. Мирошниченко, Д.Д. Хайруллин, 2014).

Для лечения грибковых и микробных заболеваний используются комплексные препараты, включающие в себя комплексы поливинилпирролидона и йода («Бетадин»), при воздействии которого происходит медленное и непрерывное высвобождение свободного йода, что обеспечивает поддержание антимикробного действия препарата «Бетадин» длительное время и снижает его токсичность (Э.Ф. Зайнутдинова, М.Н. Филимонова, 2012; R.A. Cooper, 2007; S. Ripa, N. Bruno, R.F. Reder, R. Casillis, R.I. Roth, 2003).

1.6. Шашка с пихтовым маслом

Действующее вещество шашки «Гамбей» – пихтовое масло, получаемое из хвои пихты, как побочный продукт производства древесины путем дистилляции, механическим прессованием и экстракцией углекислым газом. Полученное этим способом масло содержит концентрированные ароматические летучие компоненты. Одним из направлений разработки ветеринарных препаратов на основе природного сырья является использование эссенциальных масел в

фумигационных средствах, когда под действием высокой температуры происходит возгонка масла и распределение его во всем объеме помещения.

В мире выделен род пихтовых состоящий из 50 видов, распределённых по секциям (Электронный ресурс). Секция *Abies* (Центральная, Южная и Восточная Европа; Малая Азия): представитель - *Abies alba* — Пихта белая, секция *Amabilis* (Тихоокеанское побережье Северной Америки и Японии, высокогорье с большим количеством осадков): *Abies amabilis* — Пихта миловидная, секция *Balsamea*, подсекция *Laterales* (таёжные, северные и высокогорные районы Азии и Северной Америки): *Abies balsamea* — Пихта бальзамическая, *Abies sibirica* — Пихта сибирская, подсекция *Medianae*: *Abies koreana* — Пихта корейская, секция *Bracteata* (Побережье Калифорнии): *Abies bracteata* — Пихта красивая, секция *Grandis* (западные районы Северной Америки вплоть до Мексики, Гватемалы, Гондураса и Сальвадора; равнина на севере, средние высоты на юге ареала): *Abies concolor* — Пихта одноцветная, секция *Momi* (Восточная и Центральная Азия, Гималаи; в основном низкие и средние высоты): подсекция *Homolepoides*: *Abies homolepis* — Пихта равночешуйчатая, подсекция *Holophyllae*: *Abies firma* — Пихта твёрдая, секция *Nobilis* (Запад США, высокогорье): *Abies magnifica* — Пихта великолепная, секция *Oiamel* (Мексика, высокогорье): подсекция *Religiosae*: *Abies religiosa* — Пихта священная, секция *Piceaster* (Южная Испания, Сев.-Зап.Африка): *Abies pinsapo* — Пихта испанская, секция *Pseudopicea* (Гималаи, высокогорье): подсекция *Delavayanae*: *Abies chengii* — Пихта Ченга, подсекция *Squamatae*: *Abies squamata* — Пихта чешуйчатая.

Пихтовое масло, получаемое из различных видов пихт, в зависимости от метода получения и от времени года отличается по содержанию компонентов (Р.Д. Колесников, Ю.Г. Тагильцев, 2001; В.Н. Сидельников, Ю.В. Патрушев, Н.В. Сизова, Т.В. Петренко, 2003). Отмечены различия по компонентному составу эфирного масла, полученного из разных частей (древесина и кора) (Z.M. Salem, A. Zeidler, M. Bohm, E.A. Mohamed, H.M. Ali, 2015).

Самым распространенным эфирноносом в Российской Федерации является пихта сибирская *Abies sibirica*, при переработке лапки которой можно получать

высококачественное эфирное масло. Качество эфирного масла пихты сибирской определяется согласно ОСТ 13-221-86. Основными компонентами масла пихты сибирской, полученного из лапки, являются борнилацетат (37,58 %), камфен (22,71 %), альфа-пинен (1,44 %), дельта-3-карен (7,51 %), бета-фелландрен (6,65 %) и др. В таблице 1 представлен состав масла, полученного методом паровой дистилляции из древесной зелени пихты сибирской, заготовленной в октябре 2009 г. в Шарыповском районе Красноярского края. Для определения состава был использован метод хромато-масс-спектрометрии (Е.А. Ефремов, А.А. Ефремов, 2010). Известен состав товарного пихтового масла (В.В. Хасанов, Г.Л. Рыжова, Т.Т. Куряева, К.А. Дычко, 2009).

Таблица 1 - Компонентный состав эфирного масла пихты сибирской.

№	Компонент	Содержание, % от цельного масла					
		Фракция 1	Фракция 2	Фракция 3	Фракция 4	Фракция 5	Цельное масло
1	Сантен	3,18	3,52	2,98	3,16	3,37	3,49
2	Трициклен	2,94	2,62	3,17	2,37	1,76	2,41
3	Альфа-пинен	14,44	12,28	15,38	11,70	9,32	10,44
4	Камфен	37,36	33,49	33,46	23,12	14,20	22,71
4	Бета-пинен	1,43	1,05	1,15	0,99	0,97	0,97
5	Бета-мирцен	0,53	0,46	0,46	0,34	0,23	0,37
6	Альфа-фелландрен	-	-	-	-	0,10	0,13
7	Дельта-3-карен	6,83	6,10	6,85	5,97	5,01	7,51
8	Бета-фелландрен	11,79	10,34	9,78	8,45	6,67	6,65
9	Гамма-терпинен	0,09	0,10	0,10	0,10	-	0,12
10	Альфа-терпинолен	0,82	0,86	0,91	0,83	0,68	0,85
11	Камфора	0,15	0,13	0,10	0,10	0,10	0,10
12	Борнеол	3,45	2,92	1,93	3,23	4,56	0,21
13	Борнилацетат	16,68	25,93	23,57	38,87	49,73	37,58
14	Геранилацетат	-	-	-	-	0,12	0,16
15	Лонгифолен	-	-	-	-	0,09	0,20

16	Додеканаль	-	-	-	-	0,31	0,42
17	Кариофиллен	0,20	0,19	0,18	0,48	1,35	2,02
18	Гумулен	-	-	0,10	0,28	0,81	1,11
19	Альфа-аласкен	-	-	-	-	0,09	0,14
20	Бета-бизаболен	-	-	-	-	0,17	0,48
21	Цис-гамма-бизаболен	-	-	-	-	0,10	0,22
22	Дельта-кадинен	-	-	-	-	0,09	0,13
23	Гамма-бизаболен	-	-	-	-	0,11	0,35
24	Альфа-бизаболол	-	-	-	-	0,45	0,54
25	Маноол оксид	-	-	-	-	-	0,16

Другие виды пихт имеют компонентный состав близкий, но не идентичный составу масла пихты сибирской (A. Pichette, P. Larouche, M. Lebrun, J. Legault, 2006; B. Poaty, J. Lahlah, F. Porqueres, H. Bouafif, 2015).

Хвойные масла в основном состоят из монотерпеновых углеводородов (63,5%) и эфиров (8,2%), наиболее распространенные из которых α -пинен, β -пинен, мирцен, камфен, терпинолен, лимонен, d-кадинен, трициклин, β -кариофиллин, борнилацетат, борнеол и терпин-1-ен-4-ол, с которыми связывают основные биологические эффекты эфирных масел (J. Bohlmann, C. I. Keeling, 2008; B. Poaty, J. Lahlah, F. Porqueres, H. Bouafif, 2015). Масла различных видов пихт содержат монотерпеновые углеводороды и эфиры в различном процентном соотношении (S.I. Jeong, J.P. Lim, H. Jeon, 2007). Эссенциальные масла, содержащие смесь высокоактивных молекул, могут вызывать сенсibilизацию, раздражение кожи, фототоксичность или абортное действие. Токсичность масла белой пихты (*Abies alba*), полученное из зеленой массы: у крыс при пероральном пути введения $LD_{50} > 5000$ мг/кг, у кроликов при нанесении на кожу $LD_{50} > 5000$ мг/кг. Токсичность масла бальзамической пихты (*Abies balsamea*), полученного из иголок: у крыс при пероральном пути введения $-LD_{50} = 10200$ мг/кг, у кроликов при нанесении на кожу $LD_{50} > 5000$ мг/кг (A.C. Dweck, 2009).

1.6.1. Биологические свойства эссенциальных масел

Основные биологические эффекты масла – антимикробное, антиоксидантное, фунгицидное и детоксикационное (P. Seema, 2015). Механизм антимикробного действия эссенциальных масел, в том числе пихтового, связан с изменением липидного профиля клеточных мембран, сопровождающимся уменьшением количества ненасыщенных жирных кислот, таких микроорганизмов, как *E. coli*, *S. aureus*, *S. enterica*, *P. fluorescens* и *B. thermosphacta*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus flavus*, *Micrococcus luteus* (R. DiPasqua, G. Betts, N. Hoskins, M. Edwards, D. Ercolini, G. Mauriello, 2007; R. K. Joshi, 2013).

Антимикробное действие пихтового масла зависит от содержания различных компонентов, в первую очередь таких как лимонен, α -пинен, мирцен, β -пинен и их концентраций (R.K. Joshi, 2009). Пихтовое масло обладает противомикробным действием, обусловленным входящим в его состав α -пиненом, β -пиненом и лимоненом. Ингибирующее и антимикробное действие масла различных видов пихт различно. Отмечено антимикробное действие масла бальзамической пихты на *E. coli*, *S. aureus*, *S. Enteritidis* в концентрациях от 1 до 12,1% (%w/v). Масло бальзамической пихты (*Abies balsamea*) содержит α -пинен, β -кариофиллин (0,4%) и α -гумулен (0,2%), активно против *S. aureus* в концентрациях 13,6 мкг/мл, 5,1 мкг/мл и 2,6 мкг/мл соответственно (A. Pichette, P. Larouche, M. Lebrun, J. Legault, 2006).

Масло белой пихты (*Abies alba*) в качестве основных компонентов содержит борнилацетат (30,31%), камфен (19,81%), 3-карен (13,85%), трициклен (12,90%), лимонен (7,50%), α -пинен (2,87%), кариофиллен (2,18%), β -фелландрен (2,13%), борнеол (1,74%), бицикло [2,2,1] гепт-2-ен, 2,3-диметил (1,64%) и α -терпинен (1,24%) (S.A. Yang, S.K. Jeon, E.J. Lee, N.K. Im, K.H. Jhee, S.P. Lee, I.S. Lee, 2009), обладает ингибирующим действием на *Pseudomonas tolaasii*, *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*, *Xanthomonas campestris* spv. *Phaseoli* в концентрациях 0,02–0,32 мг/мл (B. Todorovic, I. Potocnik, E. Rekanovic, M. Stepanovic, M. Kostic, M. Ristic, S. Milijasevic-Marcic, 2016).

Эссенциальное масло корейской пихты (*Abies koreana*) содержит в качестве основных компонентов борнилацетат (30,35%) и лимонен (18,95%), а также другие химические компоненты - α -пинен (8,10%), камфен (7,39%), α -элемен (3,51%), аллоаромадендрен (2,45%), γ -селинен (2,21%) и борнеол (1,96%). Масло корейской пихты проявило антимикробную активность против бактерий кожи *Propionibacterium acnes* и *Staphylococcus epidermidis*, вызывающих акне, а также против *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, на клинически выделенных штаммах метициллин-чувствительного и метициллин-устойчивого *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus simulans*, *Shigella flexner*, минимальная ингибирующая концентрация и минимальная бактерицидная концентрация составила от 0,77 до 6,12 мг/мл (S.I. Jeong, J.P. Lim, H. Jeon, 2007; W.J. Yoon, S.S. Kim, T.H. Oh, N. H. Lee, C.G. Hyun, 2009).

Установлено противомикробное действие эссенциальных масел, выделенных из различных эфирноносных растений (C.F. Carson, K.A. Hammer, T.V. Riley, 2006; C.J. Papadopoulos, C.F. Carson, B.J. Chang, T.V. Riley, 2008; C. M. Marin, M. Novakovic, V. Tesevic, I. Vuckovic, N. Milojevic, B. Vukovic-Gacic, P. D. Marin, 2012; C. F. Souza, M. D. Baldissera, R. A. Vaucher, L.Q.S. Lopes, B. S. Vizzotto, R. P. Raffin, R.C.V. Santos, M. L. daVeiga, M. I. daRocha, L. M. Stefani, B. Baldisserotto, 2016). Эссенциальное масло корней Арники горной (*Cyathocline purpurea*) содержит оксиды монотерпенов - 2,4%, сесквитерпеновые углеводороды - 18,3%, оксиды сесквитерпенов - 11,4%, фенильные производные - 58,0%. Подавление грамм-положительных микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus flavus*, *Micrococcus luteus* наблюдалось при концентрации эссенциального масла от $0,36 \pm 0,2$ до $0,57 \pm 0,2$ мг/мл (R.K. Joshi, 2013).

В эссенциальном масле, полученном из корней борщевика видов *Heracleum verticillatum* и *H. ternatum* (Борщевик обыкновенный), доминировали монотерпены, в основном β -пинен (23,5% и 47,3% соответственно). Масло листьев *Heracleum verticillatum* характеризовалось содержанием монотерпенов: лимонен (20,3%) и сесквитерпены, главным образом Е-кариофиллен (19,1%), в то

время как в масле листьев *H. ternatum* был выявлен высокий процент фенолпропаноидов с *Z*-изоэлемицином (35,1%) как доминирующей составляющей. Оба эссенциальных масла содержали в большом количестве алифатические сложные эфиры, главным образом октилацетат (42,3% в масле *H. verticillatum* и 49,0% в масле *H. ternatum*). Антимикробный эффект проявило только масло *Heracleum verticillatum*, против *Staphylococcus aureus* и *Salmonella typhimurium* (минимальная ингибирующая концентрация составила 0,14 мг/мл, минимальная бактерицидная концентрация - 0,28 мг/мл) и на грибки *Trichoderma viride* (минимальная ингибирующая концентрация составила 0,05 мг/мл, минимальная фунгицидная концентрация - 0,11 мг/мл). В целом противомикробное действие в основном связано с содержанием в составе масла таких монотерпеновых углеводородов, как α -терпинен, γ -терпинен, 1,8-цинеол, терпинен-4-ол (С.Ф. Карсон, К.А. Хаммер, Т.В. Райли, 2006; С.Д. Пападопулос, С.Ф. Карсон, В.Дж. Чанг, Т.В. Райли, 2008; С. М. Марин, М. Новакевич, В. Тесевиц, И. Вукочевич, Н. Милоевич, В. Вукочевич-Гачич, Р. Д. Марин, 2012; С. Ф. Souza, М. D. Baldissera, R. A. Vaucher, Q.S.Lopes, B. S. Vizzotto, R. P. Raffin, R.C.V. Santos, M. L. daVeiga, M. I. daRocha, L. M. Stefani, B. Baldisserotto, 2016).

Проведенными на протяжении ряда лет исследованиями установлено антимикотическое действие эфирных масел в отношении грибов рода *Candida* (К.А. Хаммер, С.Ф. Карсон, Т.В. Райли, 1999; Д. Калемба, А. Куниска, 2003). Фунгистатическое действие оказывали эфирные масла лаванды, эвкалипта, герани и сосны (Л.П. Быкова, О.А. Седельникова, Ю.В. Корначева, 2013).

Пихтовое масло обладает фунгицидным действием на грибки *A. Pullulans*, *A. niger* в концентрации >5% (% w/v) (L. Jeong-Hol, S.K. Hong, 2009; В. Поати, Дж. Лаллах, Ф. Поркверес, Н. Буафиф, 2015; С.Н. Ким, С.У. Ли, С. М. Чо, С. У. Хонг, М. Дж. Парк, И. Г. Чой, 2016). Основные компоненты эфирного масла пихты Дугласа (*Pseudotsuga menziesii*) – борнилацетат (34,65%), камфен (29,82%), α -пинен (11,65%) и сантен (5,45%), масло проявляет противогрибковую активность в концентрации от 1,5 до 4 мкл/мл на *Phomopsis Helianthi*, тогда как виды *Penicillium* – *Penicillium funiculosum* наряду с *Microsporum canis* были более

устойчивыми, минимальная ингибирующая концентрация для этих грибов составляла 6 мкл/мл, препарат «Бифоназол» показал более низкую противогрибковую активность, чем масло пихты Дугласа (*P. menziesii*), с минимальной ингибирующей концентрацией 8,0-15,0 мкл/мл (V. Tesevic, S. Milosavljevic, V. Vajs, I. Dordevic, M. Sokovic, V. Lavadinovic, M. Novakovic, 2009). Эссенциальное масло аниса звездчатого (*Illicium verum*), Схизонепеты тонколистной (*Schizonepetatenui folia*) против плесневых грибов *Botrytis cinerea* и *Colletotrichum gloeosporioides*, возбудителей болезней растений, исследовалось путем распыления. Ингибирующая концентрация для грибов *Botrytis cinerea* и *Colletotrichum gloeosporioides* составила 1,6 и 1,2 мг на пластину для *Illicium verum* и *Schizonepetatenui folia* соответственно. Основными компонентами эссенциального масла аниса звездчатого были определены транс-анетол (87,4%), лимонен (6,0%), эстрагол (1,5%), анизил, цетон (1,2%) и другие соединения. Основными компонентами масла схизонепеты тонколистной были ментон (68,1%), пулегон (24,3%). Эфирное масло также содержало меньшие количества лимонена (1,9%) и оксида кариофиллена (1,3%) (S. O. Lee, I.K. Park, G. J. Choi, H. K. Lim, K. S. Jang, K.Y. Cho, S.C. Shin, J.C. Kim, 2007).

В исследовании Paranagama было изучено действие масла лимонной травы против *Aspergillus flavus*, выделенного из хранящегося риса. Масло обладает фунгистатическим и фунгицидным действием против патогенного грибка в концентрации 0,6 и 1,0 мг/мл соответственно. Так же полностью ингибировалась выработка афлатоксина в концентрации 0,1 мг/мл. Компонентами масла являются цитрал-а и цитрал-б (P.A. Paranagama, K.H.T. Abeyssekera, K. Abeystickrama, L. Nugaliyadde, 2003). При хранении зерновых происходит заражении семенного материала аэрогенной инфекцией, содержащейся в почве и погнивших остатках. Поэтому протравливание семян считается первым и очень важным стратегическим приемом в формировании оптимального фитосанитарного состояния посевов. В последнее время наблюдается снижение эффективности протравителей, которое обусловлено проявлением к ним резистентности у патогенов. Так, у грибов рода *Fusarium* отмечена резистентность к

бензимидазолам, у возбудителей мучнистой росы, септориоза – к триазолам (С.Л.Тютюрев, 2006; В.В.Чекмарев, 2012; Л.П. Быкова, О.А. Седельникова, Ю.В. Корначева, 2013). Таким образом, эссенциальные масла возможно применять для предпосевной обработки семян зерновых культур, таких как рис, подсолнечник, соя, рапс.

У эссенциальных масел выявлено выраженное противовоспалительное действие, связанное со снижением выработки интерлейкина-1b (IL-1b), интерлейкина-6 (IL-6), простагландина E₂ (PGE₂). Механизм противовоспалительного действия эссенциальных масел, возможно, связан с их антиоксидантными свойствами, а также взаимодействием с факторами воспаления, включающими цитокины (W.J.Yoon, S.S. Kim, T.H. Oh, N. H. Lee, C.G. Hyun, 2009; M.G. Miguel, 2010). Эфирное масло *Cheistocalyx operculatus* значительно ингибировало индуцированную липополисахаридом (LPS) секрецию цитокинов IL-1 и TNF- α в мышинной макрофагоподобной клеточной линии RAW 264,7 (N.T. Dung, V.K. Vajpai, J.I. Yoon, S.C. Kang, 2009). Caldefie и другие (2006) также сообщили о способности эфирного масла этого вида подавлять продукцию провоспалительного цитокина IL-2 и стимулировать секрецию противовоспалительных IL-4 и IL-10 цитокинов в мононуклеарной клетке периферической крови человека (F. Caldefie-Chezet, C. Fusillier, T. Jarde, H. Laroye, M. Damez, M.P.Vasson, J. Guillot, 2006). Эфирное масло *Taxandria fragrans* вызывает снижение продукции цитокинов TNF- α (фактор некроза опухоли) и IL-6, связанное с содержанием в нем 1,8-цинеола, α -пиненаилиналола (K.A. Hammer, C.F. Carson, J.A. Dunstan, J. Hale, H. Lehmann, C.J. Robinson, S.L. Prescott, T.V. Riley, 2008).

Эссенциальные масла обладают противоопухолевым действием. Цитотоксический эффект выявлен против злокачественных клеток HeLa, LS174 и A549 (IC₅₀ составила 5,9-146,0 мг/мл) и против нормальных клеток MRC-5 (IC₅₀>120,1 мг/мл). Наилучший эффект был обнаружен у масла *H. verticillatum* на клетках A549 (IC₅₀ составила 5,9 мг/мл) и масла *H. ternatum* против клеток LS174 (IC₅₀ составила 6,7 мг/мл) (L. J.Usjak, S. D. Petrovic, M. M. Drobac, M. D. Sokovic,

Т. Р. Stanojkovic, A. D. Ciric, N. D. Grozdanic, M. S. Niketic, 2016). Установлено цитотоксическое действие эфирных масел по отношению к трем видам раковых клеток человека. Ингибирующая концентрация (IC_{50}) при действии на клетки опухоли PC-3, A549 и MCF-7 0,010% (v/v), 0,011% (v/v) и 0,030% (v/v) соответственно. Цитотоксическое действие эфирных масел связано с содержанием биологически активных монотерпенов и сисквитерпенов, таких как лимонен, ментол, α -пинен, 3-карен и α -фарнезол (О.А. Князева, И.Г.Конкина, А.В. Князев, 2009; Y. Zu, H. Yu, L. Liang, Y. Fu, T. Efferth, X. Liu, N. Wu, 2010).

Наряду с антимикробным, противовоспалительным и противогрибковым эфирные масла обладают антиоксидантным и иммуномодулирующим действием (M.C. Foti, K.U. Ingold, 2003; M.A. Saleh, S. Clark, B. Woodard, S.A. Deolu-Sobogun, 2010). Эти свойства связаны с кислородсодержащими монотерпеновыми углеводородами: линалилацетатом, линалолом, цинеолом (I.N. Zilfikarov, V.A. Chelombitko, 2007). Иммуномодулирующее действие масел также связывают с терпеноидами (О.А. Князева, И.Г. Конкина, А.В. Князев, 2009; M.Y. Huang, M.H. Liao, Y.K. Wang, Y.S. Huang, H.C. Wen, 2012; Z. Zeng, S. Zhang, H. Wang, X. P. Zengetal, 2015).

Иммуномодулирующее действие эссенциальных масел подтвердилось в опытах на целевых группах. Так, в исследовании на свиньях уровень иммуноглобулина IGF-I и уровень интерлейкина – 6 в плазме крови свиней, которых кормили диетой с добавлением эссенциального масла, был выше, чем у свиней группы контроля (P. Li, X. Piao, Y. Ru, X. Han, L. Xue, H. ZhangLi et all, 2012).

Эссенциальные масла — это многокомпонентные органические соединения терпенов, спиртов, альдегидов, кетонов и других углеводов, вырабатываемых эфирномасличными растениями. Их действие на центральную нервную систему связано с действием масел на рецепторы обонятельной зоны носа: 1 см² поверхности слизистой оболочки носа содержит около 100 миллионов нервных рецепторов, которые воспринимают запахи и мгновенно передают информацию в центральную нервную систему — обонятельный центр мозга, являющийся

древнейшим отделом мозга. Запах как раздражитель действует практически мгновенно. В непосредственной близости с обонятельным центром располагается лимбическая система мозга, которая управляет всеми эмоциями человека, настроением, а также вегетативными функциями организма. Эфирные масла стимулируют синтез нейромедиаторов (адреналина, норадреналина, энцефалина и др.), регулируют тонус нервной системы, способствуют восстановлению процессов саморегуляции в организме (А.В.Червинская, 1999; В.В. Николаевский, 2000). Второй механизм влияния эссенциальных масел – гуморальный, при ароматерапии и ингаляции связан с всасыванием масел в легких, так как легкие имеют развитую сосудистую сеть, всасывание молекул эфирных масел в кровь в сосудах легких происходит быстрее, чем при приеме лекарственных веществ внутрь в виде настоев и отваров. Богатая капиллярами структура кожи также способствует легкому проникновению ароматических веществ. Эфирные масла находятся в организме в течение 20 мин и затем, оказав воздействие, полностью выводятся, не оставляя каких-либо побочных эффектов (В.В. Николаевский, А.Е. Еременко, И.К. Иванов, 1987; А.В. Червинская, 1999; В.В. Николаевский, 2000; И. А. Буренина, 2009).

Возможно использовать для производства ветеринарных препаратов эфирные масла многих растений. Так, растения семейства миртовых (Myrtaceae): *Eucalyptus citriodora* (Эвкалипт лимонный) и *Melaleuca teretifolia* (Мирт медовый) обладают фумигантным действием и контактной токсичностью. Основными компонентами *E. citriodora* были цитронеллал (59,6 %) и изопулегол (16,1%), а также β – пинен (0,7%), β – мирцен (0,1 %), 1,8 – цинеол (0,6%), цитронеллол (5,3 %), у этого масла наблюдалась сильная инсектицидная активность против мух *Drosophila suzukii* (Diptera Drosophilidae): LC_{50} составила от 4,61 до 4,89 мг/л. *M. teretifolia* содержит α -Pinene 0,4 %, лимонен 0,4 %, γ -Terpinene 0,3 %, линалол 2%, нерал - 28,6%, геранеол – 2,9%, геранеал – 44,1% - LC_{50} составила 2.36 – 2.97 мг/л (M. Jang, J. Kim, K.A. Yoon, S. H. Lee, C. G. Park, 2017). Существуют дымообразующие препараты с перметрином (пиретроид ромашки аптечной), которые эффективно снижают зараженность личинками и имаго *Aedes aegypti*

(комар желтолихорадочный) за счет высокого извлечения действующего вещества даже при использовании его в низких концентрациях и хорошего проникновения действующего вещества в места обитания личинок комара (L.V. Harburguer, E. Seccacini, H.Masuh, P.G. Audino, E. Zerba, S. Licastro, 2009). Использование нового дымообразующего состава, содержащего перметрин и дельтаметрин, (MidMos Solutions Ltd., Великобритания) эффективно уничтожает взрослых песчаных мух при экспозиции от 15 до 60 минут (G. C. Muller, R.Xue, J.C. Beier, 2012).

Эфирные масла обладают консервирующим действием. Биоактивные соединения в эфирных маслах, такие как р-цимен, тимол, эвгенол, карвакрол, изотиоцианат, циннамальдегид, куминальдегид, линалоол, 1,8-цинеол, α -пинен, α -терпинеол, γ -терпинен, цитраль и метил-чавикол, проявляют антимикробные и противогрибковые свойства. Эти терпены и фенолы (спирты, сложные эфиры, альдегиды и кетоны) содержатся в кулинарных травах, таких как орегано, розмарин, базилик, кориандр, тмин, корица, мята, шалфей и лаванда, а также таких деревьев, как мирт, пихта и эвкалипт. Из-за своей универсальности они перспективны в качестве пищевых консервантов, как ингредиенты в переработке мяса и рыбы (S. Patel, 2015).

Таким образом, растительное сырьё является перспективным источником для создания новых высокоэффективных и нетоксичных ветеринарных препаратов самых различных фармакологических групп.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ РЕЗУЛЬТАТЫ

2.1. Методология и методы исследования

Исследовано влияние на морфофункциональное состояние животных термовозгонных шашек «Тамбей» и «Вимал», производства «Санветпрепарат плюс», г.Пермь. Термовозгонная шашка «Тамбей» представляет собой композицию термовозгонной смеси и действующего вещества. Основа термовозгонной смеси – смесь торфа и аммиачной селитры с регуляторами тления. Действующее вещество препарата – пихтовое масло с содержанием борнилацетата не менее 22% от массы. Процентное соотношение термовозгонной смеси и действующего вещества – 75 и 25% соответственно. Термовозгонная шашка «Тамбей» зарегистрирована как лекарственное средство, регистрационное удостоверение 40-3-21.13-1517 № ПВР-3-1.8/02139 (Государственный реестр лекарственных средств и кормовых добавок Минсельхоз РФ).

Термовозгонная шашка «Вимал» представляет собой композицию из термовозгонной смеси на основе торфа, аммиачной селитры с регуляторами тления и действующего вещества – гранулированный йод. Процентное соотношение термовозгонной смеси и действующего вещества – 80 и 20% соответственно. Термовозгонная шашка «Вимал» зарегистрирована как лекарственное средство, регистрационное удостоверение 40-3-10.15-2862 № ПВР-3.10.15/03204 (Государственный реестр лекарственных средств и кормовых добавок Минсельхоз РФ). Препараты «Тамбей» и «Вимал» предназначены для лечения и профилактики острых респираторных заболеваний сельскохозяйственных животных и птицы, дезинфекции помещений для их содержания.

Вопросы методического обеспечения работы решали в соответствии с задачами исследования. Все эксперименты на лабораторных животных проводились на базе Научно-образовательного центра прикладных химических и биологических исследований Пермского национального исследовательского политехнического университета. Опыты были проведены на 237 белых мышах

линии CD-1, 24 белых крысах стока SD (Sprague Dawley), 96 белых крысах стока Wistar и 36 белых крысах стока WKY (Wistar-Kyoto) в соответствии с рекомендациями (А.Н. Миронов, 2012). Животные были получены из лицензированного источника, имеющего действующую AAALAC аккредитацию - НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН (Московская область, г. Пущино). В опытах также использовали 12 телят черно-пестрой породы, 4 – х месячного возраста. Опыты на телятах проводились на базе учебного хозяйства «Липовая гора» Пермского государственного аграрно-технологического университета.

Исследования проведены в соответствии со следующими нормативными документами:

1. Приказ МЗиСР РФ № 708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

2. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.

3. Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. ETS N 123. Страсбург, 18.03.1986 г. (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes. ETS 123. Strasbourg, 18.03.1986).

4. Стандартные операционные процедуры (СОПы) лаборатории.

Животные (грызуны) до начала исследований были помещены в отдельную комнату на период адаптации (14 дней). Во время этого периода у животных контролировалось проявление отклонений в состоянии здоровья согласно СОП «Прием животных, карантин, адаптация». Все процедуры по рутинному уходу за животными выполнялись в соответствии с СОП («Ежедневный осмотр состояния животных», «Рутинные манипуляции по уходу за грызунами», «Размещение и маркировка лабораторных животных»).

В комнате содержания животных поддерживались следующие условия: температура окружающего воздуха 18-24°C, относительная влажность 50-70%,

естественная смена световых периодов, 100% вентиляция без рециркуляции со сменой воздуха 8 объемов помещения в час.

Грызуны содержались в стандартных поликарбонатных клетках (Bioskape) по 6 крыс и 10 мышей одного пола на клетку на подстилке Rehofix, производства J. Rettenmaier & Sohne (Германия). Кормление осуществлялось полнорационным апатогенным кормом «Чара» для конвенциональных мелких лабораторных грызунов, производитель – ЗАО «Ассортимент Агро» (Россия). Для питья использовалась профильтрованная водопроводная вода в стандартных питьевых бутылочках (Bioskape) объемом 600 мл, ad libitum. Содержание животных исключало возможность контаминации подстилки, корма и воды, способной повлиять на результаты исследований.

Животных распределяли по группам методом сбалансированных групп-аналогов, используя в качестве критерия отбора возраст, пол животных, а также гомогенность групп по массе тела так, чтобы индивидуальная масса животных не отличалась более чем на 15% от средней массы животных одного пола. Телята, задействованные в эксперименте, находились на стойловом содержании, на стандартном рационе питания (сено, силос, комбикорм). Эксперименты на телятах проводили в зимнее время года.

Изучали патологоанатомическую, гистологическую картину внутренних органов лабораторных животных и их функциональное состояние при применении шашек «Тамбей» и «Вимал» в токсических и максимальных терапевтических концентрациях, поведенческие реакции лабораторных животных при воздействии шашек в терапевтической концентрации, антигипоксическое, антимикробное, фунгицидное действие, механизм патогенеза воспалительного процесса при использовании шашек «Тамбей» и «Вимал», а также динамику клинического статуса у телят, больных острым бронхитом, при лечении шашкой «Тамбей».

Исследование острой токсичности препаратов было проведено в соответствии с методическими рекомендациями (А. Н. Миронов, 2012) на мышах линии CD-1. В экспериментах использовались мыши в возрасте 3-4

месяцев, экспериментальные группы состояли из особей обоего пола. В первой и второй серии опытов была изучена токсичность термовозгонной шашки «Тамбей», в третьей серии опытов была изучена токсичность термовозгонной основы шашек. В опытах по изучению острой токсичности шашки «Тамбей» и термовозгонной смеси количество животных в группе – 6-8. Для определения показателей острой токсичности шашки «Тамбей» и термовозгонной смеси исследуемые вещества вводили мышам ингаляционно однократно в четырех различных концентрациях, с использованием затравочной камеры объемом 0,16 м³. Животные находились в затравочной камере в течение 30 и 240 минут для опытов с шашкой «Тамбей» и 30 минут в опытах с термовозгонной основой шашки.

В четвертой серии опытов была изучена острая ингаляционная токсичность шашки «Вимал». В эксперименте использовали мышей линии CD-1, в возрасте 3 месяцев. Экспериментальные группы состояли из животных обоего пола, количество животных в группе – 15-20. Препарат вводился мышам ингаляционно однократно в шести различных концентрациях, использовалась затравочная камера объемом 1 м³. Животные находились в затравочной камере в течение 30 минут. Общая продолжительность наблюдения за животными в эксперименте составляла 14 дней, причем в первый день после ингаляции животные находились под непрерывным наблюдением. При определении острой токсичности шашек оценивались показатели: общее состояние животных, особенности поведения, интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, нарушение координации движений, реакция на тактильные раздражители, глубина дыхательных движений, состояние шерстного и кожного покрова, цвет слизистых оболочек, изменение цвета мочи, консистенция фекальных масс, потребление корма и воды. Регистрировались сроки развития интоксикации и гибели животных. Проводилось макроскопическое исследование органов погибших животных.

Определение параметров острой токсичности проводилось с использованием методов Кербера и Беренса с определением значений CL_{16} ,

CL₅₀, CL₈₄ (М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама, М.И. Рецкий, С.В. Серeda, С.В. Шабунин, 2005; М.Л. Беленький, 1963).

Таблица 2 – Схема опытов по изучении острой токсичности

Серия опыта	Группа животных	Количество животных	Схема опыта
1	1 опытная	8	Шашка «Тамбей» ингаляционно, в концентрации 63 мг/л, экспозиция 30 минут
	2 опытная	8	Шашка «Тамбей» ингаляционно, в концентрации 103 мг/л, экспозиция 30 минут
	3 опытная	8	Шашка «Тамбей» ингаляционно, в концентрации 106 мг/л, экспозиция 30 минут
	4 опытная	8	Шашка «Тамбей» ингаляционно, в концентрации 109 мг/л, экспозиция 30 минут
2	1 опытная	6	Термовозгонная основа шашки, ингаляционно, в концентрации 16 мг/л, экспозиция 30 минут
	2 опытная	6	Термовозгонная основа шашки, ингаляционно, в концентрации 31 мг/л, экспозиция 30 минут
	3 опытная	6	Термовозгонная основа шашки, ингаляционно, в концентрации 47 мг/л, экспозиция 30 минут
	4 опытная	6	Термовозгонная основа шашки, ингаляционно, в концентрации 63 мг/л, экспозиция 30 минут
3	1 опытная	6	Шашка «Тамбей» ингаляционно, в концентрации 49 мг/л, экспозиция 240 минут
	2 опытная	6	Шашка «Тамбей» ингаляционно, в концентрации 52 мг/л, экспозиция 240 минут
	3 опытная	6	Шашка «Тамбей» ингаляционно, в концентрации 61 мг/л, экспозиция 240 минут
	4 опытная	6	Шашка «Тамбей» ингаляционно, в концентрации 98 мг/л, экспозиция 240 минут
4	1 опытная	20	Шашка «Вимал» ингаляционно, в концентрации 0,6 мг/л, экспозиция 30 минут
	2 опытная	20	Шашка «Вимал» ингаляционно, в

			концентрации 0,8 мг/л, экспозиция 30 минут
	3 опытная	20	Шашка «Вимал» ингаляционно, в концентрации 1,0 мг/л, экспозиция 30 минут
	4 опытная	15	Шашка «Вимал» ингаляционно, в концентрации 1,3 мг/л, экспозиция 30 минут
	5 опытная	15	Шашка «Вимал» ингаляционно, в концентрации 1,6 мг/л, экспозиция 30 минут
	6 опытная	15	Шашка «Вимал» ингаляционно, в концентрации 2,0 мг/л, экспозиция 30 минут

В двух сериях опытов была изучена субхроническая токсичность термовозгонных шашек «Тамбей» и «Вимал». Исследование субхронической токсичности шашки «Тамбей» проводилось на трехмесячных крысах линии Wistar. Каждая экспериментальная группа состояла из 12 особей обоего пола (6 самцов, 6 самок). Ингаляции исследуемого препарата проводили в затравочной камере объемом 0,26 м³. Время обработки дымовым аэрозолем составило 30 минут. Ингаляционное введение шашки проводили один раз в день в течение 7 дней двум группам животных. Третья группа служила контролем, этим животным ингаляции не проводили. Препарат исследовали в двух концентрациях: 2 и 10 мг/л (первая и вторая группы), что соответствует 1/50 и 1/10 от LC₅₀.

Исследование субхронической токсичности шашки «Вимал» проводили на белых крысах линии WKY трехмесячного возраста. Для изучения субхронической токсичности шашки было использовано 2 концентрации препарата. Первая концентрация - 0,063 мг/л, вторая концентрация - 0,127 мг/л, что соответствует 1/20 и 1/10 от LC₅₀. В опыте были задействованы крысы обоего пола массой 180 - 240 грамм, препарат вводили ингаляционно в затравочной камере объемом 6 м³. Опытные и контрольная группа состояла из 12 животных обоего пола – 6 самцов и 6 самок. Животных размещали в затравочной камере и обрабатывали дымовым аэрозолем в течение 30 минут.

Обработку проводили один раз в день в течение 7 дней. Контрольная группа животных интактная.

Таблица 3 – Схема опытов по изучению субхронической токсичности шашек «Тамбей» и «Вимал»

Серия опыта	Группа животных	Количество животных	Схема опыта
1	контрольная	12	---
	1 опытная	12	Шашка «Тамбей» ингаляционно, в концентрации 2 мг/л, курс 7 дней, экспозиция 30 минут
	2 опытная	12	Шашка «Тамбей» ингаляционно, в концентрации 10 мг/л, курс 7 дней, экспозиция 30 минут
2	контрольная	12	---
	1 опытная	12	Термовозгонная шашка «Вимал», ингаляционно, в концентрации 0,063 мг/л, курс 7 дней, экспозиция 30 минут
	2 опытная	12	Термовозгонная шашка «Вимал», ингаляционно, в концентрации 0,127 мг/л, курс 7 дней, экспозиция 30 минут

В ходе эксперимента у крыс оценивали общее состояние и проводили гематологические исследования. Наблюдение за животными проводили в течение 14 дней: во время введения препарата и в течение 7 дней после завершения курса введения препарата, согласно методическим рекомендациям (А. Н. Миронов, 2012). Оценивалось общее состояние животных, особенности поведения, интенсивность и характер двигательной активности, частота дыхательных движений, состояние шерстного, кожного покрова и слизистых оболочек, потребление корма и воды, характер выделений, изменение массы тела. На 8-й день эксперимента репрезентативно было выбрано по 6 животных из каждой группы для проведения анализов крови, мочи и гистологических исследований.

Проводилось взятие крови для проведения общего и биохимического анализа и сбор мочи для проведения общего анализа. Кровь исследовали с использованием морфологических и биохимических методов. Забор крови у животных осуществляли после 12 - часового голодания из хвостовой вены в объеме 1,5 мл. Сбор мочи у крыс проводили с использованием метаболических клеток (TSE Systems, Германия). Вес тела животных определяли с помощью весов Scout Pro, США.

Общий анализ крови проводили с использованием общепринятых методов и автоматического гематологического анализатора Abacus junior vet. Уровень гемоглобина определяли калориметрическим методом, для определения количества эритроцитов использовали метод подсчета в камере Горяева, которую помещали под микроскоп «Micros», Австрия (объектив 8X, окуляр 10X или 15X). Для определения СОЭ кровь смешивали в соотношении 4:1 с физиологическим раствором хлорида натрия, содержащим цитрат натрия. Подсчет лейкоцитов проводили в камере Горяева. Для определения лейкоцитарной формулы крови мазки крови окрашивали по Романовскому-Гимзе, подсчет клеток производили под микроскопом «Micros», Австрия с применением иммерсионного масла. Для определения количества тромбоцитов использовали метод Фонио (В.В. Меньшиков, 1987).

При исследовании биохимических показателей использовали микропланшетный ридер Infinite M1000 pro, Tecan group Ltd. (Швейцария), с использованием стандартных наборов для биохимического анализа крови фирмы «Ольвекс Диагностикум», Россия. Биохимические показатели определяли в сыворотке и в плазме крови. Кровь для исследований забирали в пробирки с ЭДТА, для получения плазмы кровь центрифугировали при 4500 тысячи оборотов в течение 3-х минут, для получения сыворотки свернувшуюся кровь центрифугировали при 2500 об/мин. в течение 15 минут. Для проведения анализа использовали сыворотку и плазму крови без признаков гемолиза. Измерение оптической плотности образцов проводилось с использованием 96-луночных планшетов. Каждое измерение проводилось в трех повторах.

Общий белок (г/л) определяли в плазме крови. Метод основан на изменении интенсивности окраски реакционной среды, содержащей ионы меди, пропорционально концентрации общего белка, измерение проводили при длине волны 540 нм. (В.В. Меньшиков, 1987).

Альбумин (г/л) определяли в плазме крови. Метод определения альбумина основан на изменении интенсивности окраски реакционной среды, пропорциональной концентрации альбумина в плазме крови, измерение проводили при длине волны 628 нм.

Глюкозу (ммоль/л) определяли пероксидазным методом, который основан на изменении интенсивности окраски реакционной среды пропорционально концентрации глюкозы в плазме. Измерение проводили фотометрическим методом при длине волны 500 нм.

Общий холестерин (ммоль/л) определяли в плазме крови. Метод основан на преципитации липопротеидов высокой плотности при добавлении гепарина, после центрифугирования в супернатанте остается холестерин хиломикрон, липопротеидов очень низкой плотности и липопротеидов высокой плотности. Концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности определяется разницей общего холестерина и холестерина супернатанта (H. Wieland, D. Seidel, 1983; Assmann, 1979).

Триглицериды (ммоль/л) определяли в плазме крови. Метод основан на образовании окрашенного раствора (хинономинный краситель) вследствие сопряженных ферментативных реакций, катализируемых липазой, глицерокиназой. Интенсивности окраски реакционной среды пропорциональна содержанию триглицеридов в плазме. Измерение проводили при длине волны 500 нм.

Щелочную фосфатазу (Ед/л) определяли в плазме крови. Метод основан на изменении скорости образования нитрофенола, которая пропорциональна активности щелочной фосфатазы в плазме крови.

Креатинин (мкмоль/л) определяли в плазме крови методом Яффе. Метод основан на образовании окрашенного комплекса в щелочной среде в присутствии

пикриновой кислоты. Интенсивность окраски комплекса пропорциональна содержанию креатинина в плазме крови.

АЛТ (ммоль/ч×л) определяли в сыворотке крови методом Райтмана-Френкеля. Метод основан на фотометрическом определении количества образовавшегося динитрофенилгидразонов пирувата под действием фермента АЛТ на субстрат (аланин и α -кетоглутарат) в щелочной среде (В.В. Меньшиков, 1987).

АСТ (ммоль/ч×л) определяли в сыворотке крови методом Райтмана-Френкеля. Метод основан на фотометрическом определении количества образовавшегося динитрофенилгидразонов пирувата под действием фермента АЛТ на субстрат (L-аспарат и α -кетоглутарат) в щелочной среде (S. Reitman, S. Frankel, 1957).

Мочевину (ммоль/л) определяли в сыворотке крови. Метод определения мочевины основан на изменении окраски реакционной среды, пропорционально содержанию мочевины в пробе. Под действием фермента уреазы происходит гидролиз мочевины с образованием аммиака и двуокиси углерода, ионы аммония реагируют с реагентом (фенол-гипохлорит) и образуют окрашенный комплекс индофенола синего цвета (В.В. Слепышева, М.Д. Балябина, А.В. Козлов, 2008).

Анализ мочи проводили общепринятыми методами и на полуавтоматическом анализаторе LabUreaderPlus (77 Elektronika, Венгрия) фотометрическим методом с использованием тест - полосок при длине волны в интервале 460 - 650 нм. Исследование мочи включало определение следующих показателей: плотность, лейкоциты, нитриты, рН, эритроциты, белок, глюкоза, аскорбиновая кислота, кетоны, уробилиноген, билирубин, эпителий, соли.

Эвтаназию животных проводили в CO₂-камере. Визуальному осмотру подвергались: сердце, легкие, почки, печень, желудок, кишечник, матка и яичники/семенники. Проводилось гистологическое исследование трахеи, легких, печени, почек и сердца. Материал для гистологического исследования фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Гистологическое исследование полученных образцов проводили с использованием следующего оборудования: система гистологической проводки (гистологический процессор Leica), аппарат заливки парафином (заливочная станция ESD 2800), микротом

(ротационный микротом Thermo Scientific HM 325), машина для окрашивания препаратов (автоматический стейнер Leica 4020), аппарат для заключения образцов после окрашивания (Thermo Scientific CTM6). Окраску препаратов проводили гематоксилином и эозином. Для микроскопического исследования гистологических препаратов был использован микроскоп Axioimager A1 («Zeiss», Германия).

При изучении субхронической токсичности препарата «Вимал» в верхних дыхательных путях, легких, сердце, печени, почках и селезенке титриметрическим методом количественно определяли наличие йода. Количественное определение йода проводили по фармакопейной статье (ФС) ФС.2.2.0007.15 Йод (Государственная фармакопея XIII). Метод основан на экстракции йода из препарата в герметичной емкости этиловым спиртом. Органы были гомогенизированы механическим гомогенизатором, соотношение экстрагированной массы органов с объемом экстрагента 1/50. Около 0,2 г (точная навеска) растёртой субстанции помещали в колбу с притёртой пробкой, в которой находилось 10 мл 10 % раствора калия йодида, добавляли 10 мл воды и титровали 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания, используя в качестве индикатора 1 — 2 мл раствора крахмала. Параллельно проводили контрольный опыт.

Исследования влияния шашек «Тамбей» и «Вимал» на центральную нервную систему проводили в соответствии с методическими рекомендациями (А.Н. Миронов, 2012), на белых крысах линии/сток CD, Wistar и WKY, в возрасте 3 месяцев, обоего пола. Исследования проводили в трех сериях опытов.

Таблица 4 - Схема опытов по изучении действия шашек «Тамбей» и «Вимал» на центральную нервную систему белых крыс

Серия опыта	Группа животных	Количество животных	Схема опыта
1	контрольная	10	---
	1 опытная	10	Шашка «Тамбей» ингаляционно, в концентрации 1 мг/л, экспозиция 30 минут,

			методика «Открытое поле»
	2 опытная	10	Шашка «Тамбей» ингаляционно, в концентрации 10 мг/л, экспозиция 30 минут, методика «Открытое поле»
2	контрольная	10	---
	1 опытная	10	Шашка «Тамбей» ингаляционно, в концентрации 1 мг/л, экспозиция 30 минут, методика «Темная камера с отверстиями»
	2 опытная	10	Шашка «Тамбей» ингаляционно, в концентрации 10 мг/л, экспозиция 30 минут, методика «Темная камера с отверстиями»
3	контрольная	6	---
	1 опытная	6	Шашка «Вимал» ингаляционно, в концентрации 0,063 мг/л, экспозиция 240 минут, методика «Открытое поле»
	2 опытная	6	Шашка «Вимал» ингаляционно, в концентрации 0,127 мг/л, экспозиция 240 минут, методика «Открытое поле»

Для оценки влияния шашки с пихтовым маслом на центральную нервную систему был использован тест "Открытое поле", предложенный С.S. Hall для регистрации поведения животных в ответ на "новые, потенциально опасные стимулы" (Т.Д. Gould, 2009; С.S. Hall, 1936). Обработку крыс препаратом «Тамбей» проводили в затравочной камере объемом 0,16 м³. Время экспозиции составляло 30 минут. Термовозгонную шашку «Тамбей» исследовали в концентрациях 1 мг/л и 10 мг/л. Животные были разделены на три группы: первой группе проводили ингаляции препарата в концентрации 1 мг/л, второй группе - в концентрации 10 мг/л, контрольная группа интактная. Количество животных в каждой группе – 10 (5 самцов и 5 самок). Тест "Открытое поле" проводили после ингаляций шашки, в течение 5 минут, с использованием установки круглой формы. В ходе эксперимента регистрировали следующие показатели: пересечение

линий (в двух периферийных секторах), пересечение центрального сектора, стойки (с опорой и без), груминг (короткий - один или два коротких круговых движения лап животного вокруг носа и рта, длительный - более интенсивные умывания), дефекации, мочеиспускания и обследование отверстий – обнюхивание края отверстия и заглядывание в отверстия «по глаза» (A.V. Kalueff, P. Tuohimaa, 2004).

Для углубленной оценки исследовательской активности крыс использовали установку "Темная камера с отверстиями". Метод позволяет оценить поведение грызунов в условиях свободного выбора комфортных условий. Метод является модернизированным аналогом методики «Темная-светлая камера» (Г.Т. Саркисов, Р.Ш. Саркисян, Л.М. Карапетян, Н.Э. Акопян, Ж.С. Саркисян, И.Р. Мадатова, 2010; В.Ф. Киричук, О.Н. Антипова, Я.А. Крылова, Е.В. Андронов, 2012).

Изучали предпочтение темноты/света, выраженность и динамику выглядывания, принятие решения о выходе из камеры у белых крыс. Термовозгонную шашку «Тамбей» исследовали в концентрациях 1 мг/л и 10 мг/л. Животные были разделены на три группы: первой группе проводили ингаляции препарата в концентрации 1 мг/л, второй группе - в концентрации 10 мг/л, третья группа интактная. Количество животных в каждой группе – 10 (5 самцов и 5 самок). После обработки крыс термовозгонной шашкой регистрировали показатели за 4-х минутный период наблюдения: латентный период первого выглядывания в верхние отверстия и общее число выглядываний в верхние отверстия за тестовый период; латентный период первого выглядывания из бокового отверстия и общее число выглядываний из бокового отверстия за тестовый период; латентный период первого "полувыхода" и общее число "полувыходов" через боковое отверстие за тестовый период; латентный период первого выхода и общее число выходов/заходов через боковое отверстие за тестовый период.

Изучение влияния термовозгонной шашки «Вимал» на центральную нервную систему белых крыс по методике «Открытое поле» проводили аналогично опытам с шашкой «Тамбей», в двух концентрациях (0,063 мг/л и 0,127 мг/л) в сравнении

контрольной интактной группой при ежедневном однократном применении препарата в течение 7 дней. Количество животных в группе – 6 (3 самца, 3 самки).

Изучение препарата «Тамбей» на динамику острого бронхита проводили на целевых группах в одной серии опытов. Исследования проводились в помещении для выращивания телят учебного хозяйства «Липовая гора» Пермского государственного аграрно-технологического университета. В помещении находилось 64 теленка из этого количества ринит наблюдали у 24 животных и кашель наблюдали у 12 животных, одно животное принимало лежачее положение. Для эксперимента были отобраны 12 телят одного возраста (4 месяца), одного пола (телки), с клиническими признаками острого бронхита. Были сформированы две группы по 6 животных. Первая группа (контрольная) – лечение не проводили, второй группе (опытной) проводили ингаляции термовозгонной шашкой «Тамбей» в концентрации 1 мг/л, однократно, в течение 2 дней. Экспозиция составляла 30 минут. Наблюдение за животными проводили в течение всего периода эксперимента. Фиксировали клинические признаки острого бронхита и динамику изменений клинического статуса телят. До применения и спустя 7 дней после применения препарата у животных контрольной и опытной групп проводили забор крови для исследований. Взятие крови осуществляли пункцией яремной вены в средней трети шеи. Пробы крови стабилизировали ЭДТА. Все манипуляции с животными проводили в утренние часы до кормления. Эффективность лечения определяли на основании клинического осмотра и морфологического состава крови.

Таблица 5 – Схема опытов по изучению терапевтического действия шашки «Тамбей»

Серия опыта	Группа животных	Количество животных	Схема опыта
1	контрольная	6	---
	опытная	6	Шашка «Тамбей» ингаляционно, в концентрации 1 мг/л, двукратная обработка, экспозиция 30 минут

Антигипоксическое действие шашек «Тамбей» и «Вимал» изучали в модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией («баночная» гипоксия), в соответствии с «Методическими рекомендациями по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств» ФК МЗ СССР (Л. Д. Лукьянова, 1990). Проводили три серии экспериментов. Для эксперимента отбирали животных (мыши CD-1), самцов и самок одного возраста с минимальным различием по массе (разброс не более 5 % от средней массы животных). Состояние острой гипоксии с гиперкапнией у мышей формировали, помещая их поодиночке в герметичные стеклянные емкости объемом 0,25 л. Дополнительная герметизация проводилась с использованием вазелина и ленты «Parafilm».

Животные были разделены на группы. Контрольной группе животных ингаляции не проводили, опытным группам проводили ингаляции термовозгонной смеси, ингаляции шашки «Тамбей» в концентрации 1 мг/л, ингаляции пихтового масла в концентрации 0,25 мг/л и ингаляции шашки с йодом в концентрации 0,1 мг/л. Пихтовое масло наливали в стаканчик из термостойкого стекла объемом 25 мл и помещали на кипящую водяную баню. Ингаляции проводили в затравочной камере объемом 0,16 м³, время экспозиции составляло 30 минут. Сразу после окончания «затравки» животных помещали в герметичные емкости и включали секундомер. Регистрировали продолжительность жизни мышей, которую выражали в минутах. Критерием гибели являлось прекращение дыхательной и двигательной активности.

Таблица 6 – Схема опытов по изучению антигипоксического действия шашек «Тамбей» и «Вимал»

Серия опыта	Группа животных	Количество животных	Схема опыта
1	контрольная	10	---
	1 опытная	10	Термовозгонная смесь, ингаляционно, в концентрации 0,8 мг/л, экспозиция 30 минут
2	контрольная	6	---

	1 опытная	6	Пихтовое масло, ингаляционно, в концентрации 0,25 мг/л, экспозиция 30 минут
	2 опытная	6	Шашка «Тамбей», ингаляционно, в концентрации 1 мг/л, экспозиция 30 минут
3	контрольная	7	---
	опытная	7	Шашка «Вимал» ингаляционно, в концентрации 0,1 мг/л, экспозиция 30 минут

Исследование противомикробного действия термовозгонных шашек «Тамбей» и «Вимал» проводили в лабораторных условиях и в помещениях для содержания крупного рогатого скота: учебного хозяйства «Липовая гора» Пермского государственного аграрно-технологического университета в двух сериях экспериментов. Противомикробное действие исследуемых препаратов оценивали по изменению общей микробной обсемененности воздушной среды помещений до и после обработки соответствующими препаратами. Для оценки общей микробной обсемененности воздуха использовали метод седиментации клеток из воздуха на чашки Петри (Е. З. Теппер, В. К. Шильникова, Г. И. Переверзева, 1993).

Препараты изучали в модельных опытах с использованием затравочной камеры объемом 0,26 м³ в концентрации: «Тамбей» - 1 мг/л и 2 мг/л; «Вимал» - 0,1 мг/л. На дно камеры устанавливались чашки с мясопептонным агаром из расчета – 10 чашек на камеру. Время экспозиции составляло 30 минут. Забор проб проводили до обработки (контроль) и спустя 30 минут после обработки препаратами. Чашки устанавливали на дно камеры и оставляли открытыми в течение 10 мин. Для подсчета количества выросших колоний проводили инкубацию опытных и контрольных образцов в термостате при температуре 37 °С в течение 48 ч, после чего подсчитывали количество выросших колоний (КОЕ).

Оценку общей микробной обсемененности воздуха помещений для содержания телят проводили седиментационным методом. Препараты изучали в концентрации: «Тамбей» - 1 мг/л, «Вимал» 0,1 мг/л. Перед обработкой шашками

помещение максимально герметизировали, отбор проб проводили до обработки и спустя 30 минут после обработки препаратами. Препарат «Тамбей» дополнительно исследовали с экспозицией 120 минут. После обработки помещений исследуемыми препаратами время отбора проб воздуха составило 10 минут. Затем чашки инкубировали при 37°C в течение 48 часов, после чего подсчитывали количество колониеобразующих единиц (КОЕ). Количество микрофлоры в воздухе рассчитывали по формуле Омелянского (В.Л. Омелянский, 1940).

Таблица 7 – Схема опытов по изучению противомикробного действия шашек «Тамбей» и «Вимал»

Серия опыта	Группа	Количество повторов	Схема опыта
1	контрольная	10	---
	1 опытная	10	Обработка чашек в заправочной камере шашкой «Тамбей», в концентрации 1 мг/л, экспозиция 30 минут, седиментационный метод
	2 опытная	10	Обработка чашек в заправочной камере шашкой «Тамбей», в концентрации 2 мг/л, экспозиция 30 минут, седиментационный метод
	3 опытная	10	Обработка чашек в заправочной камере шашкой «Вимал», в концентрации 0,1 мг/л, экспозиция 30 минут, седиментационный метод
2	контрольная	10	---
	1 опытная	10	Обработка шашкой «Тамбей» в концентрации 1 мг/л помещения для содержания телят, экспозиция 30 минут, седиментационный метод

	2 опытная	10	Обработка шашкой «Тамбей» в концентрации 1 мг/л помещения для содержания телят, экспозиция 120 минут, седиментационный метод
	3 опытная	10	Обработка шашкой «Вимал» в концентрации 0,1 мг/л помещения для содержания телят, экспозиция 30 минут, седиментационный метод

Фунгицидное действие термовозгонной шашки «Тамбей» оценивали в модельных опытах в двух сериях экспериментов, с использованием затравочной камеры, на базе лаборатории «Бактерицид» Пермского Государственного Научно-исследовательского университета. Использовали 7-ми суточные культуры плесневых грибов *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium cyclopium* и *Mucor spp.*, взятых со стен помещения для содержания телят учебного хозяйства «Липовая гора» Пермского государственного аграрно-технологического университета. Определение родовой и видовой принадлежности плесневых грибов было проведено методом микроскопирования путем изучения морфологических признаков с использованием определителей (В.Л. Омелянский, 1940; Д. Саттон, А. Фотергилл, М. Ринальди, 2001). В качестве питательных сред использовали селективные среды Чапека-Докса, Сабуро. Суспензию спор грибов готовили по ГОСТ 9.048-89. Концентрацию спор грибов подсчитывали при помощи счетной камеры Горяева под микроскопом и определяли по методике, изложенной в руководстве под редакцией Егоровой (Н.С. Егорова, 1983). Тест-объектами служили модельные поверхности из дерева, железа и кафеля. На модельные поверхности наносили взвесь тест-грибов из расчета 0,5 мл 2млрд. взвеси жизнеспособных спор плесневых грибов на 100 см². Для имитации загрязнения использовали 40% инактивированную сыворотку, полученную из крови здоровых кроликов. После равномерного распределения спор культур по поверхности стеклянным шпателем, их подсушивали, затем поверхности помещали в герметичный бокс объемом 0,1 м³. Препарат изучали в концентрации

1 мг/л, время экспозиции 120 минут. После обработки с тест-поверхностей брали смывы марлевыми стерильными салфетками, смоченными в растворе, тщательно протирали контаминированную часть каждого предмета, затем салфетки помещали в пробирки с 10 мл универсального нейтрализатора (твин-80,0 – 3,0%, сапонин – 3%, гистидин 0,1%, цистеин – 0,1%) и бусами. Время отмыва 10 минут при постоянном встряхивании. Отмывную жидкость из каждой пробирки высеивали на 2 чашки Петри по 0,1мл на питательные среды Чапека-Докса, Сабуро. Контрольные контаминированные поверхности обрабатывали также водопроводной стерильной водой. Посевы помещали в термостат при температуре $25^{\circ}\pm 1$ С. Через 3-5 суток в зависимости от вида микроорганизма подсчитывали количество выросших колоний, затем рассчитывали плотность контаминации на 100 см² поверхности и процент обеззараживания, принимая количество колоний, снятых с контрольных поверхностей за 100%.

Препарат «Вимал» на фунгицидную активность тестировали по аналогичной методике в концентрации 0,1 мг/л на грибах *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium cyclospium* и *Candida albicans*. Дрожжевые грибы вида *Candida albicans* были получены в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России», в исследованиях использованы 2-х суточные культуры.

Таблица 8 – Схема опытов по изучению фунгицидного действия шашек «Тамбей» и «Вимал»

Серия опыта	Группа	Количество повторов	Схема опыта
1	контрольная	6	---
	1 опытная	4	Обработка поверхностей из кафеля в затравочной камере шашкой «Тамбей», в концентрации 1 мг/л, экспозиция 120 минут
	контроль	6	---
	2 опытная	4	Обработка поверхностей из железа в

			затравочной камере шашкой «Тамбей», в концентрации 1 мг/л, экспозиция 120 минут
	контроль	6	---
	3 опытная	4	Обработка поверхностей из дерева в затравочной камере шашкой «Тамбей», в концентрации 1 мг/л, экспозиция 120 минут
2	контрольная	6	---
	1 опытная	4	Обработка поверхностей из кафеля в затравочной камере шашкой «Вимал», в концентрации 0,1 мг/л, экспозиция 120 минут
	контроль	6	---
	2 опытная	4	Обработка поверхностей из железа в затравочной камере шашкой «Вимал», в концентрации 0,1 мг/л, экспозиция 120 минут
	контроль	6	---
	3 опытная	4	Обработка поверхностей из дерева в затравочной камере шашкой «Вимал», в концентрации 0,1 мг/л, экспозиция 120 минут

Противовоспалительное действие шашек «Тамбей» и «Вимал» изучали в модели острой воспалительной реакции, вызванной субплантарным введением в лапу крыс 0,1 мл 1% раствора каррагинана (λ -Carrageenan фирмы Sigma). Эксперимент по изучению противовоспалительного действия шашек с пихтовым маслом и йодом был поставлен на крысах линии SD обоего пола, 4-х месячного возраста. Животные были разделены на группы по 6 животных. До начала введения веществ у всех животных онкометрически измеряли объем правой лапы на приборе «VolumeMeter-602060» (TSE Systems, Германия). Исследуемые вещества вводились за 30 минут до инъекции каррагинана. Первой группе животных (контрольной) – внутрибрюшинно вводили 1% крахмальную слизь, второй группе вводили эталон сравнения – диклофенак натрия, внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг в 1 % крахмальной слизи, третьей группе проводили ингаляции

шашки «Тамбей» в концентрации 1 мг/л, четвертой группе проводили ингаляции шашки «Вимал» в концентрации 0,1 мг/л. Для ингаляций использовалась затравочная камера объемом 0,16 м³, время экспозиции составляло 30 минут. Выраженность отека лапы вследствие развивающейся воспалительной реакции измеряли онкометрически через 1 и 3 часа после введения каррагинана. Противовоспалительный эффект, оцениваемый по уменьшению отека, выражали в процентах.

Таблица 9 – Схема опыта по изучению противовоспалительного действия шашек «Тамбей» и «Вимал»

Серия опыта	Группа животных	Количество животных	Схема опыта
1	контрольная	6	---
	1 опытная	6	Диклофенак натрия внутривенно, в дозе 10 мг/кг
	2 опытная	6	Шашка «Тамбей» ингаляционно, в концентрации 1 мг/л, экспозиция 30 минут
	3 опытная	6	Шашка «Вимал» ингаляционно, в концентрации 0,1 мг/л, экспозиция 30 минут

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Graph Pad Prism 6 методом «Multipler tests» (Graph Pad Software, Inc., USA) и Statistica 5.0, для оценки статистической значимости различий применяли метод *t*-критериев для множественных сравнений (Stat Soft Inc., Tulsa, OK). Для всех количественных данных вычисляли среднее арифметическое (M), ошибку среднего (SEM). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

2.2. Морфофункциональное состояние лабораторных животных при применении шашек «Тамбей» и «Вимал»

2.2.1. Морфофункциональное состояние лабораторных животных при применении шашки «Тамбей»

Влияние термовозгонной шашки «Тамбей» на морфофункциональное состояние лабораторных животных (белых крыс линии Wistar) изучали при ингаляционном введении шашки в двух концентрациях (2 и 10 мг/л), что составляет двукратную и десятикратную терапевтическую концентрацию, с экспозицией 30 минут в течение 7 дней с оценкой общего состояния животных в ходе эксперимента и в течение 7 дней после завершения курса введения препарата. При наблюдении за животными в ходе эксперимента не выявлено отклонений в габитусе, состоянии шерстного покрова и кожи, характере выделений, незначительное угнетение двигательной активности и реакции на внешние раздражители в опытных группах по-видимому связано с реакцией животных на дым. Анализы крови и мочи проводили после завершения 7 - дневного курса введения препарата. Результаты наблюдений за общим состоянием и динамикой веса опытных и контрольной групп животных представлены в таблице 10, 11, 12, 13.

Таблица 10 – Динамика общего состояния крыс контрольной группы (n=12)

Показатель	Период наблюдения, сутки			
	0	3	7	14
Общее состояние	Стабильное, без изменений	Стабильное, без изменений	Стабильное, без изменений	Стабильное, без изменений
Особенности поведения	Без особенностей, обычное	Без особенностей, обычное	Без особенностей, обычное	Без особенностей, обычное
Интенсивность и характер двигательной активности	Выраженные	Выраженные	Выраженные	Выраженные
Наличие и характер судорог	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Нарушение координации	Не наблюдалось	Не наблюдалось	Не наблюдалось	Не наблюдалось

движений				
Реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители	Выраженная	Выраженная	Выраженная	Выраженная
Частота дыхательных движений	В пределах физиологической нормы (80-85 дых. движ. в мин)	В пределах физиологической нормы (80-85 дых. движ. в мин)	В пределах физиологической нормы (80-85 дых. движ. в мин)	В пределах физиологической нормы (80-85 дых. движ. в мин)
Состояние шерстного и кожного покрова	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже, эластичный	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже, эластичный	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже, эластичный	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже, эластичный
Окраска слизистых оболочек	Бледно- розовая	Бледно- розовая	Бледно- розовая	Бледно- розовая
Количество и консистенция фекальных масс	15-20 болюсов в сутки, болюсы сформированы			
Частота мочеиспускания и окраска мочи	Без отклонений от нормы (поза естественная), частота 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая	Без отклонений от нормы (поза естественная), частота 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая	Без отклонений от нормы (поза естественная), частота 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая	Без отклонений от нормы (поза естественная), частота 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая
Потребление корма и воды	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)
Масса тела	Стабильная (Табл. 13)	Стабильная	Стабильная	Стабильная

Таблица 11 – Динамика общего состояния крыс опытной группы (шашка «Тамбей» в концентрации 2 мг/л, n=12)

Показатель	Период наблюдения после начала введения препарата, сутки			
	0	3	7	14
Общее состояние	Стабильное, без изменений	Стабильное, без изменений	Стабильное, без изменений	Стабильное, без изменений
Особенности поведения	Без особенностей, обычное	Без особенностей, обычное	Без особенностей, обычное	Без особенностей, обычное
Интенсивность и характер двигательной активности	Активность незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата	Активность незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата	Активность незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата	Активность незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата
Наличие и характер судорог	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Нарушение координации движений	Не наблюдалось	Не наблюдалось	Не наблюдалось	Не наблюдалось
Реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители	В течение первого часа после введения препарата незначительно понижена	В течение первого часа после введения препарата незначительно понижена	В течение первого часа после введения препарата незначительно понижена	В течение первого часа после введения препарата незначительно понижена
Частота дыхательных движений	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)
Состояние шерстного и кожного покрова	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в

	удерживается в коже, эластичный	удерживается в коже, эластичный	удерживается в коже, эластичный	коже, эластичный
Окраска слизистых оболочек	Бледно- розовая	Бледно- розовая	Бледно- розовая	Бледно- розовая
Количество и консистенцию фекальных масс	15-20 болюсов в сутки, болюсы сформированы			
Частота мочеиспускания и окраску мочи	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)
Потребление корма и воды	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)
Масса тела	Стабильная (Табл.13)	Стабильная	Стабильная	Стабильная

Таблица 12 - Динамика общего состояния крыс опытной группы (шашка «Гамбей» в концентрации 10 мг/л, n=12)

Показатель	Период наблюдения после начала введения препарата, сутки			
	0	3	7	14
Общее состояние	Стабильное, без изменений	Стабильное, без изменений	Стабильное, без изменений	Стабильное, без изменений
Особенности поведения	Без особенностей, обычное	Без особенностей, обычное	Без особенностей, обычное	Без особенностей, обычное
Интенсивность и характер двигательной активности	Активность незначительно снижена в течение первого часа после	Активность незначительно снижена в течение первого часа после	Активность незначительно снижена в течение первого часа после	Активность незначительно снижена в течение первого часа после

	введения препарата	введения препарата	введения препарата	введения препарата
Наличие и характер судорог	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Нарушение координации движений	Не наблюдалось	Не наблюдалось	Не наблюдалось	Не наблюдалось
Реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители	Незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата	Незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата	Незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата	Незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата
Частота дыхательных движений	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)
Состояние шерстного и кожного покрова	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже, эластичный	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже, эластичный	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже, эластичный	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже, эластичный
Окраска слизистых оболочек	Бледно- розовая	Бледно- розовая	Бледно- розовая	Бледно- розовая
Количество и консистенцию фекальных масс	15-20 болюсов в сутки, болюсы сформированы			
Частота мочеиспускания и окраску мочи	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)
Потребление корма и воды	Аппетит выраженный, потребление	Аппетит выраженный, потребление	Аппетит выраженный, потребление	Аппетит выраженный, потребление

	воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)			
Масса тела	Стабильная (Табл.13)	Стабильная	Стабильная	Стабильная

Не обнаружено статистически достоверных различий динамики массы тела животных, которым вводили термовозгонную шашку «Тамбей» в концентрации 2 и 10 мг/л от аналогичных показателей для контрольных животных (Таблица 13, рисунок 1).

Таблица 13 – Влияние шашки «Тамбей» в концентрации 2 и 10 мг/л на динамику массы тела крыс в сравнении с контрольной группой ($M \pm m$, грамм)

Период наблюдения после начала введения препарата, сутки	Кол-во животных в группе	Контрольная группа	Опытная группа концентрация 2 мг/л	Опытная группа концентрация 10 мг/л
0	12	296,5±10,4	284,8±9,9	291,4±9,6
3	12	305,1±11,9	298,9±13,4	309,0±11,9
7	12	310,7±14,2	309,6±16,0	308,3±14,1
14	6	296,8±15,1	294,0±14,9	296,7±16,2

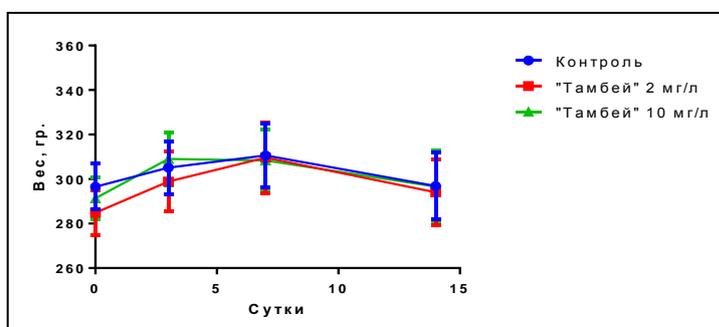


Рис.1. Влияние шашки «Тамбей» в концентрации 2 и 10 мг/л на динамику массы тела крыс в сравнении с контрольной группой

Результаты общего клинического и биохимического анализов крови крыс представлены в таблице 14 и 15.

Таблица 14 – Действие шашки «Тамбей» в концентрации 2 и 10 мг/л на морфологические показатели крови крыс в сравнении с контрольной группой (M±m, n=6)

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа концентрация 2 мг/л	Опытная группа концентрация 10 мг/л
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,8±0,3	4,6±0,2	4,5±0,3
Гемоглобин, г/л	134,8±6,9	128,2±6,5	131,2±7,1
Цветной показатель	28,7±0,6	28,2±0,3	29,0±0,5
Лейкоциты, $10^9/л$	5,7±1,1	5,6±0,4	5,1±0,5
Тромбоциты, $10^9/л$	313,3±19,5	265,0±10,1*	260,0±12,6*
СОЭ, мм/ч	6,0±1,6	3,7±0,4	4,2±0,6
Эозинофилы, %	1,0±0	1,0±0	1,0±0
Сегментоядерные лейкоциты, %	43,3±1,5	44,0±2,7	40,2±0,6
Палочкоядерные лейкоциты, %	1,5±0,3	1,5±0,2	1,7±0,3
Лимфоциты, %	57,2±2,3	53,0±2,2	56,0±1,0
Моноциты, %	1,0±0	1,8±0,3	1,8±0,3

Примечание. * Различия с контролем достоверны ($p<0,05$)

В группах животных, получавших препарат в концентрациях 2 и 10 мг/л, количество эритроцитов, гемоглобина, цветной показатель, количество лейкоцитов, СОЭ и лейкоцитарная формула в крови статистически достоверно не отличались от показателей животных контрольной группы и находились в пределах физиологической нормы для белых крыс (А.А. Кудрявцев, 1969). Количество тромбоцитов у животных, получавших препарат в концентрациях 2 и 10 мг/л, статистически достоверно уменьшилось в сравнении с количеством тромбоцитов животных контрольной группы (Рисунок 2). Некоторое снижение

количества тромбоцитов, не выходящее за рамки физиологической нормы для белых крыс, возникло от введения лекарственного вещества – пихтового масла, входящего в состав шашки «Тамбей». Эти изменения мы расцениваем как симптоматические.

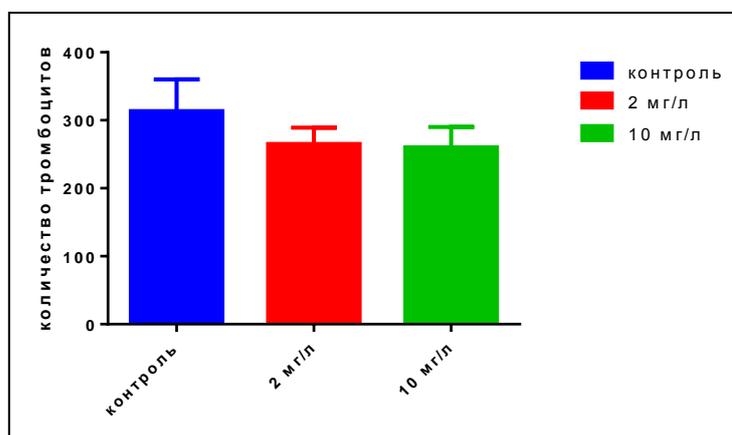


Рис. 2. Количество тромбоцитов у крыс опытных групп (шашка «Тамбей» в концентрации 2 и 10 мг/л) по сравнению с контролем.

Таблица 15 - Действие шашки «Тамбей» в концентрации 2 и 10 мг/л на биохимические показатели крови крыс в сравнении с контрольной группой ($M \pm m$, $n=6$)

Группа	АЛТ, ммоль/ч× л	АСТ ммоль/ч ×л	Глюкоза, ммоль/л	Общий белок, г/л	Мочевина ммоль/л	Креатинин мкмоль/л
Контрольная группа	0,2±0,05	0,2±0,02	5,1±0,11	64,2±1,95	2,4±0,43	58,0±1,05
Опытная группа, 2 мг/л	0,1±0,01	0,2±0,01	6,0±0,22*	88,2±7,85*	4,9±0,40*	84,1±8,36*
Опытная группа, 10 мг/л	0,2±0,03	0,2±0,03	6,3±0,21*	86,5±7,35*	4,2±0,38*	60,0±5,41

Примечание. * Различия с контролем достоверны ($p < 0,05$)

Установлено, что уровень ферментов АСТ и АЛТ у животных, получавших шашку «Тамбей» ингаляционно в концентрациях 2 и 10 мг/л, статистически достоверно не отличался от аналогичных показателей крови животных контрольной группы. Наблюдали статистически достоверное увеличение концентрации глюкозы в крови у животных, получавших препарат в концентрациях 2 и 10 мг/л, по сравнению с контрольной группой. В опытных и контрольной группах уровень глюкозы составил $6,0 \pm 0,22$, $6,3 \pm 0,21$ и $5,1 \pm 0,11$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$). Количество общего белка у животных, получавших препарат, статистически достоверно увеличилось в сравнении с животными контрольной группы. В контрольной группе уровень общего белка составил $64,2 \pm 1,95$ г/л, у животных, получавших препарат в концентрациях 2 и 10 мг/л, уровень общего белка составил $88,2 \pm 7,85$ г/л и $86,5 \pm 7,35$ г/л ($p < 0,05$).

Уровень мочевины в крови животных, получавших препарат в концентрациях 2 и 10 мг/л, составил $4,9 \pm 0,40$ ммоль/л и $4,2 \pm 0,38$ ммоль/л и статистически достоверно увеличился в сравнении с животными контрольной группы ($2,4 \pm 0,43$ ммоль/л). Уровень креатинина в крови животных опытной группы под действием препарата в концентрации 2 мг/л увеличился по сравнению с контрольной группой и составил $84,1 \pm 8,36$ мкмоль/л ($p < 0,05$), в группе животных, получавших препарат в концентрации 10 мг/л статистически достоверного увеличения концентрации креатинина в крови не установлено.

Наблюдаемое статистически достоверное увеличение уровня глюкозы, общего белка, мочевины и креатинина в крови животных опытных групп мы связываем с изменением метаболизма печеночных клеток. Механизм действия обусловлен антиоксидантными свойствами пихтового масла и требует дальнейшего изучения. Уровень глюкозы, общего белка, мочевины и креатинина находился в пределах физиологической нормы для крыс (А. М. Линева, 2001; S. Uhino, I. Bellomo, D. Goldsmith, 2012; I. U.I ba, O. E. Etim, N. U. Ebe, Q. A. Eghianruwa, 2014). Результаты общего анализа мочи представлены в таблицах 16, 17, 18.

Таблица 16 - Общий анализ мочи крыс контрольной группы (n=6)

№	Реакция	Глюкоза	Белок, г/л	Лейкоциты	Эритроциты	Эпителий	Соли
1	Щелочная	0	0	5	1-2	Пл. 2-4	Трипельфосфаты +
2	Щелочная	0	0	2	2-4	Пл.3-5	Трипельфосфаты +++
3	Щелочная	0	0	5	1-2	Пл. 3-5	Трипельфосфаты +
4	Щелочная	0	0	0	1-2	Пл. 1 – 2	Трипельфосфаты +
5	Щелочная	0	0	0	3-5	Пл. 2-4	Трипельфосфаты +++
6	Щелочная	0	0	0	1-2	Пл. 2-4	Нет

Таблица 17 - Общий анализ мочи крыс опытной группы (шашка «Тамбей» в концентрации 2 мг/л, n=6)

№	Реакция	Глюкоза	Белок, г/л	Лейкоциты	Эритроциты	Эпителий	Соли
1	Щелочная	0	0	2	1-2	Пл. 2-4	Трипельфосфаты ++
2	Щелочная	0	0	2	2-4	Пл.3-5	Трипельфосфаты +
3	Щелочная	0	0,06	3	6-8	Пл. 3-5	Трипельфосфаты +++++
4	Щелочная	0	0	2	2-4	Пл. 2-4	Нет
5	Щелочная	0	0	2	1-2	Пл. 1-2	Трипельфосфаты ++
6	Щелочная	0	0	2	3-5	Пл. 3-5	Трипельфосфаты +++

Таблица 18 - Общий анализ мочи крыс опытной группы (шашка «Тамбей» в концентрации 10 мг/л, n=6)

№	Реакция	Глюкоза	Белок, г/л	Лейкоциты	Эритроциты	Эпителий	Соли
1	Щелочная	0	0	2	4-6	Пл. 2-4	Трипельфосфаты +++

2	Щелочная	0	0	2	8-10	Пл. 1 - 2	Трипельфосфаты +++
3	Щелочная	0	0,04	2	4-6	Пл. 4 - 6	Трипельфосфаты +++
4	Щелочная	0	0	2	1-2	Пл. 1 - 2	Трипельфосфаты +++
5	Щелочная	0	0	2	4-6	Пл. 4 - 6	Трипельфосфаты +
6	Щелочная	0	0	4	3-5	Пл. 3-5	Трипельфосфаты +++

Показатели общего анализа мочи – рН, белок, глюкоза, лейкоциты, эритроциты, наличие эпителия и микроэлементный состав осадка у животных, получавших препарат в концентрациях 2 и 10 мг/л, не отличались от показателей общего анализа мочи животных контрольной группы и находились в пределах физиологической нормы для белых крыс (K. Quesenberry, J. W. Carpenter, 2003).

2.2.2. Морфофункциональное состояние лабораторных животных при применении шашки «Вимал»

Морфофункциональное состояние лабораторных животных (белых крыс линии WKY) при применении термовозгонной шашки «Вимал» исследовали при ингаляционном введении в течение 7 дней в концентрациях 0,063 мг/л и 0,127 мг/л, что составляет 1/10 и 1/20 от LC₅₀.

Наблюдение за животными в течение всего эксперимента не выявило отклонений в габитусе, состоянии шерстного покрова и кожи, характере выделений, выявлено незначительное изменение поведенческих реакций в опытных группах в виде угнетения двигательной активности и реакции на внешние раздражители. Результаты наблюдения за общим состоянием животных в эксперименте представлены в таблицах 19, 20, 21, 22.

Таблица 19 - Динамика общего состояния крыс контрольной группы (n=12)

Показатель	Период наблюдения, сутки			
	0	3	7	14
Общее состояние	Стабильное, без изменений	Стабильное, без изменений	Стабильное, без изменений	Стабильное, без изменений
Особенности поведения	Б/особенностей, обычное	Б/особенностей, обычное	Б/особенностей, обычное	Б/особенностей, обычное
Интенсивность и характер двигательной активности	Выраженные	Выраженные	Выраженные	Выраженные
Наличие и характер судорог	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Нарушение координации движений	Не наблюдалось	Не наблюдалось	Не наблюдалось	Не наблюдалось
Реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители	Выраженная	Выраженная	Выраженная	Выраженная
Частота дыхательных движений	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)
Состояние шерстного и кожного покрова	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже, эластичный	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже, эластичный	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже, эластичный	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже, эластичный
Окраска слизистых оболочек	Бледно- розовая	Бледно- розовая	Бледно- розовая	Бледно- розовая
Количество и консистенцию фекальных масс	15-20 болюсов в сутки, болюсы сформированы			

Частота мочеиспускания и окраску мочи	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)
Потребление корма и воды	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)
Масса тела	Стабильная (Табл. 22)	Стабильная	Стабильная	Стабильная

Таблица 20 - Динамика общего состояния крыс опытной группы (шашка «Вимал» в концентрации 0,063 мг/л, n=12)

Показатель	Период наблюдения после начала введения препарата, сутки			
	0	3	7	14
Общее состояние	Стабильное, без изменений	Стабильное, без изменений	Стабильное, без изменений	Стабильное, без изменений
Особенности поведения	Б/особенностей, обычное	Б/особенностей, обычное	Б/особенностей, обычное	Б/особенностей, обычное
Интенсивность и характер двигательной активности	Активность незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата	Активность незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата	Активность незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата	Активность незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата
Наличие и характер судорог	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Нарушение координации движений	Не наблюдалось	Не наблюдалось	Не наблюдалось	Не наблюдалось
Реакция на тактильные, болевые,	Незначительно снижена в течение первого			

звуковые и световые раздражители	часа после введения препарата			
Частота дыхательных движений	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)
Состояние шерстного и кожного покрова	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже, эластичный	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже, эластичный	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже, эластичный	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже, эластичный
Окраска слизистых оболочек	Бледно- розовая	Бледно- розовая	Бледно- розовая	Бледно- розовая
Количество и консистенцию фекальных масс	15-20 болюсов в сутки, болюсы сформированы			
Частота мочеиспускания и окраску мочи	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)
Потребление корма и воды	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)
Масса тела	Стабильная (Табл. 22)	Стабильная	Стабильная	Стабильная

Таблица 21 - Динамика общего состояния крыс опытной группы (шашка «Вимал» в концентрации 0,127 мг/л, n=12)

Показатель	Период наблюдения после начала введения препарата, сутки			
	0	3	7	14
Общее состояние	Стабильное, без изменений	Стабильное, без изменений	Стабильное, без изменений	Стабильное, без изменений
Особенности поведения	Б/особенностей, обычное	Б/особенностей, обычное	Б/особенностей, обычное	Б/особенностей, обычное
Интенсивность и характер двигательной активности	Активность незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата	Активность незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата	Активность незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата	Активность незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата
Наличие и характер судорог	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Нарушение координации движений	Не наблюдалось	Не наблюдалось	Не наблюдалось	Не наблюдалось
Реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители	Незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата	Незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата	Незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата	Незначительно снижена в течение первого часа после введения препарата
Частота дыхательных движений	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)	В пределах физиологической нормы (80-85 дых.движ. в мин)
Состояние шерстного и кожного покрова	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже,	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже,	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже,	Волос блестящий, равномерно прилегает к коже, хорошо удерживается в коже, эластичный

	эластичный	эластичный	эластичный	
Окраска слизистых оболочек	Бледно- розовая	Бледно- розовая	Бледно- розовая	Бледно- розовая
Количество и консистенцию фекальных масс	15-20 болюсов в сутки, болюсы сформированы			
Частота мочеиспускания и окраску мочи	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)	Без отклонений от нормы (поза естественная, 20-22 раза в сутки, моча светло-желтая)
Потребление корма и воды	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)	Аппетит выраженный, потребление воды не увеличилось (30-50 мл в сутки)
Масса тела	Стабильная (Табл. 22)	Стабильная	Стабильная	Стабильная

Результаты измерения массы тела животных, получавших термовозгонную шашку «Вимал» в исследуемых концентрациях, приведены в таблице 22 и на рисунке 3.

Таблица 22 - Влияние шашки «Вимал» в концентрации 0,063 и 0,127 мг/л на динамику массы тела крыс в сравнении с контрольной группой ($M \pm m$, грамм)

Период наблюдения после начала введения препарата, сутки	Кол-во животных в группе	Контрольная группа	Опытная группа концентрация 0,063 мг/л	Опытная группа концентрация 0,127 мг/л
0	12	235,83±4,89	231,42±4,78	232,67±4,62
7	12	240,56±4,95	234,33±5,56	241,08±5,18

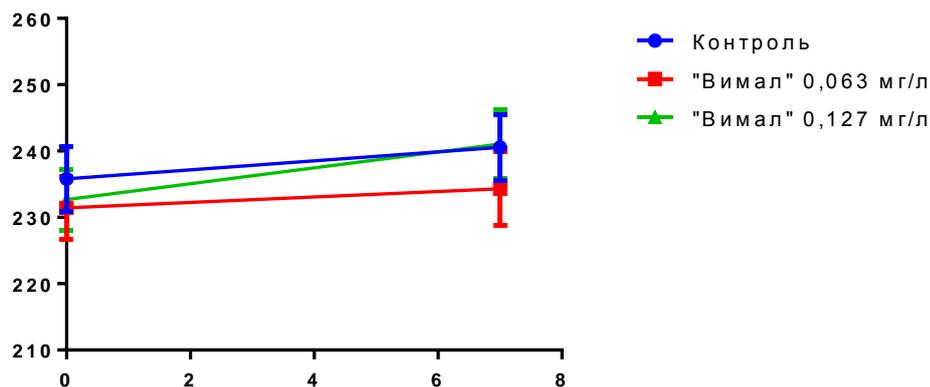


Рис. 3. Динамика массы тела крыс опытных групп (шашка «Вимал» в концентрации 0,063 и 0,127 мг/л) в сравнении с контрольной группой

Анализ данных показал, что использование шашки «Вимал» в концентрациях 0,063 и 0,127 мг/л в течение 7 дней статистически достоверно не повлияло на динамику массы тела животных в сравнении с контрольной группой.

Результаты изучения влияния шашки «Вимал» на морфологические показатели крови крыс представлены в таблице 26.

Таблица 23 - Действие шашки «Вимал» в концентрации 0,063 и 0,127 мг/л на морфологические показатели крови крыс в сравнении с контрольной группой (M±m, n=6)

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа концентрация 0,063 мг/л	Опытная группа концентрация 0,127 мг/л
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,7±0,4	7,9±0,2*	7,9±0,2*
Гемоглобин, г/л	128,8±0,8	138,0±1,9*	137,2±4,2*
Цветной показатель	18,7±0,9	17,7±0,2	17,5±0,3
Гематокрит, %	36,5±1,7	43,8±1,1*	43,8±0,8*
Лейкоциты, $10^9/л$	7,2±0,4	7,8±0,5	7,3±0,4
Эозинофилы, %	2,2±0,5	3,2±0,5	3,8±0,5*
Сегментоядерные	50,5±1,9	39,0±3,8*	39,8±2,9*

лейкоциты, %			
Палочкоядерные лейкоциты, %	9,8±0,7	9,7±0,8	10,3±0,6
Лимфоциты, %	32,5±1,7	45,7±4,0*	45,7±3,0*
Моноциты, %	5,0±0,4	2,5±0,4*	2,5±0,3*
СОЭ, мм/ч	1,0±0	1,0±0	1,0±0

Примечание. * Различия с контролем достоверны ($p < 0,05$)

В группах животных, получавших препарат в концентрациях 0,063 и 0,127 мг/л, количество эритроцитов, гемоглобина и гематокрит незначительно увеличилось. Этот эффект связан с тем, что йод, хорошо всасываясь со слизистых оболочек и эпителия верхних дыхательных путей, поглощается щитовидной железой, участвует в синтезе гормонов, тем самым усиливая обменные процессы в организме, в том числе эритропоэз (М.В. Велданова, А.В. Скальный, 2001). У животных группы, получавшей препарат в концентрации 0,127 мг/л, несколько увеличилось содержание эозинофилов в крови. У животных опытных групп произошло изменение лейкоцитарной формулы крови: снизилось процентное содержание сегментоядерных лейкоцитов и моноцитов, а также незначительно увеличилось процентное содержание лимфоцитов. Мы считаем, что эти изменения произошли вследствие токсического действия йода в повышенных концентрациях на костный мозг, это привело к угнетению иммунной системы организма, которое проявляется повышением содержания лимфоцитов в крови и уменьшением макрофагальной реакции (В.С. Постников, 1979). Остальные показатели периферической крови у животных опытных групп статистически достоверно не отличались от показателей животных контрольной группы и находились в пределах физиологической нормы для белых крыс (А.А. Кудрявцев, 1969; С. Johnson-Delaney, 1996).

О функциональном состоянии внутренних органов крыс судили по биохимическим показателям крови — содержанию общего белка, альбумина, общего холестерина, триглицеридов, глюкозы, активность аспартат- и аланин-

аминотрансфераз, щелочной фосфатазы. Результаты биохимического анализа крови представлены в таблице 24.

При анализе биохимических показателей крови крыс статистически достоверных различий между показателями опытных и контрольных групп не установлено.

При анализе мочи установлено, что шашка «Вимал» не влияет на показатели общего анализа мочи крыс опытных и контрольных групп (Таблица 25, 26, 27).

В моче животных всех групп наблюдается незначительное повышение лейкоцитов, эритроцитов, однако, показатели мочи животных, получавших препарат термовозгонной шашки «Вимал» в исследуемых концентрациях, не отличались от показателей мочи животных контрольной группы. Определение повышенного количества клеточных элементов возможно связано с выбранным методом анализа мочи полуавтоматическим счетчиком.

Исследования показали, что шашка «Вимал» при ежедневном введении животным в течение 7 дней не оказала существенного влияния на следующие показатели: общее состояние, биохимический и морфологический состав крови и общий анализ мочи животных. Регистрировавшиеся показатели крови и мочи в опытных группах сопоставимы с аналогичными данными, полученными в группе контроля и находятся в пределах физиологических значений для этого вида животных.

Таблица 24 - Действие шашки «Вимал» в концентрации 0,063 и 0,127 мг/л на биохимические показатели крови крыс в сравнении с контрольной группой (M±m, n=6)

Группа	АЛТ, ммоль/ л×ч	АСТ ммоль/ ч×л	Глюкоза, ммоль/л	Общий белок, г/л	Щелочная фосфатаза, Ед/л	Общий холестерин, ммоль/л	Альбумин, г/л	Триглицериды, ммоль/л
Контрольная	0,28±0,06	0,11±0,02	7,2±0,37	86,9±3,33	125±21,67	1,14±0,14	34,7±1,0	0,98±0,1
Опытная 0,063 мг/л	0,11±0,02	0,19±0,04	7,4±0,67	81,7±5,83	123±15,62	1,6±0,25	32,9±1,62	1,01±0,22
Опытная 0,127 мг/л	0,14±0,02	0,16±0,03	7,3±0,62	85,7±5,42	127±15,62	1,8±0,29	33,6±2,04	0,94±0,29

Таблица 25 –Общий анализ мочи крыс контрольной группы (n=6)

№	pH	Плотность	Глюкоза, ммоль/л	Белок, г/л	Лейкоциты	Эритроциты	Билирубин	Уробилиноген	Кетоны, моль/л
1	7	1,000	0	0	25	10	0	0	0
2	6	1,025	0	0	25	50	0	0	0
3	6	1,000	0	0	0	10	0	0	0
4	6	1,010	0	0,3	50	50	0	0	0
5	6	1,010	0	0	75	10	0	0	0
6	7	1,010	2,8	0	25	10	0	0	0

Таблица 26 - Общий анализ мочи крыс опытной группы (шашка «Вимал» в концентрации 0,063 мг/л, n=6)

№	pH	Плотность	Глюкоза, ммоль/л	Белок, г/л	Лейкоциты	Эритроциты	Билирубин	Уробилиноген	Кетоны, моль/л
1	6	1,000	0	0	75	10	0	0	0
2	7	1,020	0	0	0	10	0	0	0
3	6	1,025	0	0,2	25	10	0	0	0
4	7	1,020	0	0	75	10	0	0	0
5	7	1,013	0	0	75	30	0	0	0
6	6	1,020	0	0	55	10	0	0	0

Таблица 27 - Общий анализ мочи крыс опытной группы (шашка «Вимал» в концентрации 0,127 мг/л, n=6)

№	рН	Плотность	Глюкоза, ммоль/л	Белок, г/л	Лейкоциты	Эритроциты	Билирубин	Уробилиноген	Кетоны, моль/л
1	6	1,010	0	0	0	10	0	0	0
2	7	1,010	0	0	0	10	0	0	0
3	6	1,025	0	0,3	75	10	0	0	0
4	6	1,010	0	0	75	10	0	0	0
5	6	1,015	0	0,3	50	30	0	0	0
6	6	1,015	0	0	75	50	0	0	0

2.3. Морфофункциональное состояние некоторых органов и систем организма животных при применении шашек «Тамбей» и «Вимал» в качестве лечебного средства

2.3.1. Действие термовозгонных шашек «Тамбей» и «Вимал» на центральную нервную систему белых крыс

Результаты изучения действия ингаляций шашки с пихтовым маслом «Тамбей» на поведенческие реакции и двигательную активность крыс в тесте «Открытое поле» представлены в таблице 28.

Установлено статистически достоверное уменьшение количества пересеченных секторов первого уровня при применении препарата в концентрации 1 мг/л по сравнению с контролем, что говорит о снижении двигательной активности у животных. Количество актов длинного груминга при применении препарата в концентрации 10 мг/л статистически значимо увеличилось по сравнению с контролем. Уменьшение горизонтальной двигательной активности и увеличение актов длинного груминга у крыс под действием шашки с пихтовым маслом, возможно, связано со снижением уровня тревожности у животных и анксиолитическим действием пихтового масла (A. V. Kalueff, P. Tuohimaa, 2004).

Для оценки действия термовозгонной шашки «Тамбей» на исследовательскую активность крыс был использован тест «Темная камера с отверстиями». Результаты представлены в таблице 29.

Установлено статистически достоверное уменьшение латентного периода заглядывания в верхнее отверстие у крыс под действием шашки с пихтовым маслом в концентрациях 1 мг/л и 10 мг/л, увеличение числа заглядываний в верхнее отверстие в концентрации 1 мг/л и общее число полувыходов в боковое отверстие в концентрациях 1 и 10 мг/л в сравнении с контролем. В опытной группе крыс, обработанных шашкой в концентрации 10 мг/л, появились случаи выхода в боковое отверстие. Полученные результаты показывают стимулирующее влияние шашки «Тамбей» на двигательную, исследовательскую активность и снижение уровня тревожности белых крыс.

Результаты изучения действия шашки «Вимал», содержащей в качестве действующего вещества йод, на поведенческие реакции и двигательную активность крыс в тесте «Открытое поле» представлены в таблице 30.

Таблица 30 - Влияние шашки «Вимал» на поведенческие реакции и двигательную активность крыс в тесте «Открытое поле»
($M \pm m$, $n = 6$).

Показатель	Контрольная группа	Опытная группа, концентрация 0,063 мг/л	Опытная группа, концентрация 0,127 мг/л
Количество пересеченных секторов	14,0±2,9	24,0±6,1	20,0±4,5
Количество исследованных отверстий	4,0±1,2	9,0±2,8	10,0±2,0
Количество стоек	3,0±0,8	6,0±1,6	7,0±1,2
Количество актов груминга	9,0±0,8	4,0±1,6	6,0±1,6

Различия показателей функционального состояния центральной нервной системы крыс обоего пола, получавших испытуемый препарат и аналогичных показателей для крыс в контрольных группах, были оценены, как недостоверные.

Таким образом, можно заключить, что шашка «Вимал» не оказывает влияния на центральную нервную систему белых крыс в изученных концентрациях. В тесте «Открытое поле» не установлено влияния термовозгонной шашки «Вимал» на центральную нервную систему, поэтому тест «Темная камера с отверстиями», используемый для углубленной оценки влияния препарата на исследовательскую активность крыс, проведен не был.

Таблица 28 - Влияние шашки «Тамбей» на поведенческие реакции и двигательную активность крыс в тесте

«Открытое поле» ($M \pm m$, $n = 10$)

Концентрация	ГДА 1	ГДА 2	ГДА 3	Кол-во исследованных отверстий	Кол-во стоек с опорой	Кол-во стоек без опоры	Груминг (короткий)	Груминг (длинный)	Кол-во дефекаций	Кол-во мочеиспусканий
Контрольная группа										
	34,5±5,77	3,9±1,41	1,4±0,31	5,1±1,62	8,0±1,75	1,5±0,76	0,4±0,22	0,8±0,33	1,2±0,49	0,2±0,13
Опытные группы										
1 мг/л	18,7*±3,57	1,7±0,37	1,2±0,13	2,7±0,62	3,7±1,14	0,3±0,30	0,5±0,27	0,8±0,36	0,5±0,17	0
10 мг/л	40,2±4,48	3,3±0,58	1,4±0,16	6,6±1,41	8,2±1,79	1,2±0,73	0,6±0,34	1,6*±0,41	0,2±0,31	0

Примечание. * Различия с контролем достоверны ($p < 0,05$)

Таблица 29 - Влияние шашки «Тамбей» на исследовательскую активность крыс в тесте «Темная камера с отверстиями» ($M \pm m$, $n = 10$)

Концентрация	Латентный период заглядывания в верхнее отверстие	Общее число заглядываний в верхнее отверстие	Латентный период заглядывания в боковое отверстие	Общее число заглядываний в боковое отверстие	Латентный период первого полувыхода в боковое отверстие	Общее число полувыходов в боковое отверстие	Латентный период первого выхода в боковое отверстие	Общее число выходов в боковое отверстие
Контрольная группа								
	58,1±13,89	4,5±1,48	24,9±4,87	5,8±0,53	18,0±18,01	0,1±0,10	0	0
Опытные группы								
1 мг/л	22,0*±5,88	8,3*±0,84	22,20±5,65	6,4±0,93	28,3±11,31	1,5*±0,37	0	0
10 мг/л	26,1*±6,01	7,5±1,68	40,7±20,19	4,1±1,01	15,8±5,53	2,3*±0,70	55,1*±23,95	0,5*±0,17

Примечание. * Различия с контролем достоверны ($p < 0,05$)

2.3.2. Влияние шашки «Тамбей» на динамику клинического статуса и морфологический состав крови телят, больных острым бронхитом

Оценку терапевтического действия шашки «Тамбей» проводили на телятах черно-пестрой породы в возрасте четырех месяцев, на базе учебного хозяйства «Липовая гора» Пермского государственного аграрно-технологического университета. Были отобраны двенадцать телят со следующими клиническими признаками заболевания: выделения из носа слизистого характера, умеренный сухой непродолжительный кашель, который проявлялся в покое. Одышка отсутствовала. Частота дыхательных движений соответствовала норме (25-30 дыхательных движений в минуту). Температура тела соответствовала норме (38,5 – 39,0 °С). При аускультации в предлопаточной области прослушивались сухие гудящие хрипы, при аускультации легочных полей - везикулярное дыхание. При перкуссии легочных полей очаги притупления отсутствовали. У всех телят сохранялся аппетит. Одна телка больше лежала, вставала редко. По результатам клинического осмотра и выявленных симптомов поставлен диагноз острого макробронхита.

Через сутки после обработки опытной группы телят шашкой «Тамбей» в концентрации 1 мг/л установлено: слизистые выделения из носа уменьшились у всех животных, частота кашля сократилась, после повторной обработки через сутки у всех животных опытной группы исчез кашель, общее состояние оценивалось как удовлетворительное. У одного животного вынужденная поза сменилась на естественную. Температура тела соответствовала норме (38,5 – 39,0 °С). При аускультации в предлопаточной области хрипы прослушивались реже, при аускультации легочных полей - дыхание везикулярное, очаги притупления при перкуссии легочных полей отсутствовали. Клинический осмотр телят опытной группы через 7 дней после применения шашки «Тамбей» не выявил отклонений их состояния здоровья от нормы. У телят контрольной группы через 7 дней наблюдения признаки острого макробронхита сохранялись. Гематологические исследования проводили за день до применения и через 7 дней после повторного применения шашки. Забор крови проводили у телят контрольной группы (без

лечения) и у телят опытной группы. Результаты морфологического анализа крови представлены в таблице 32.

Таблица 32 - Морфологические показатели крови телят ($M \pm m$, $n=6$)

Показатель	Группы телят		Норма (В.С. Постников, 1979)
	Контрольная	Опытная	
До лечения			
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,9 \pm 0,26$	$4,0 \pm 0,34$	5,0-7,5
Гемоглобин, г/л	$78 \pm 5,85$	$94 \pm 4,15^*$	80-150
Лейкоциты, $10^9/л$	$9,8 \pm 2,54$	$8,9 \pm 1,09$	4,5-12,0
Тромбоциты, $10^9/л$	$169,5 \pm 37,33$	$140,0 \pm 27,35$	260-710
Эозинофилы, %	$2,7 \pm 0,34$	$2,7 \pm 0,50$	3-8
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$2,7 \pm 0,43$	$2,3 \pm 0,43$	2-5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$28,7 \pm 3,33$	$25,2 \pm 2,21$	20-35
Лимфоциты, %	$65,2 \pm 3,63$	$69,3 \pm 2,17$	40-65
Моноциты, %	$0,8 \pm 0,31$	$0,5 \pm 0,35$	2-7
СОЭ, 60 мин	$0,5 \pm 0,16$	$0,5 \pm 0,19$	0,5-1,5
СОЭ, 24 часа	$6,0 \pm 0,70$	$4,8 \pm 0,89$	До 12
После лечения			
Эритроциты, $10^{12}/л$	$6,0 \pm 0,66^{**}$	$7,0 \pm 0,24^{**}$	5,0-7,5
Гемоглобин, г/л	$84 \pm 6,06$	$96 \pm 3,88$	80-150
Лейкоциты, $10^9/л$	$9,1 \pm 1,75$	$11,5 \pm 1,23$	4,5-12,0
Тромбоциты, $10^9/л$	$291,7 \pm 46,32$	$366,8 \pm 68,02^{**}$	260-710
Эозинофилы, %	$2,0 \pm 0,26$	$2,5 \pm 0,44$	3-8
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$1,83 \pm 0,31$	$2,5 \pm 0,44$	2-5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$34,0 \pm 3,82$	$34,2 \pm 5,52$	20-35

Лимфоциты, %	61,33±3,95	60,2±5,44	40-65
Моноциты, %	0,83±0,31	0,7±0,34	2-7
СОЭ, мм/ч	0,32±0,09	0,1±0,04	0,5-1,5
СОЭ, мм/24 часа	8,33±1,44*	4,8±0,31	До 12

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

** $p < 0,05$ по сравнению с результатами до лечения шашкой «Тамбей»

Морфологический анализ крови показал, что до применения шашки «Тамбей» в опытной группе телят количество гемоглобина было выше, чем в контрольной группе на 20 %, но соответствовало нормальному значению для этого вида животных ($p < 0,05$). Остальные показатели крови телят опытной группы статистически достоверно не отличались от показателей крови телят контрольной группы. Количество эритроцитов, тромбоцитов и моноцитов у телят всех групп находилось ниже границ нормы для этого вида животных. Количество лимфоцитов у телят контрольной группы соответствовало верхней границе нормы, у телят опытной группы превышало верхнюю границу для этого показателя на 6 %, что может наблюдаться при анемии (В.С. Постников, 1984). Мы считаем, что анемия и тромбоцитопения у телят обусловлена интоксикацией из-за наличия плесневых грибков *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium cyclosporum*, *Mucor spp.*, которые были нами обнаружены в помещении телятника.

Через 7 дней после лечения опытной группы телят шашкой «Тамбей» показатель скорости оседания эритроцитов в контрольной группе был выше, чем в опытной в 1,7 раза ($p < 0,05$). Показатель скорости оседания эритроцитов в контрольной группе увеличился с $6,0 \pm 0,70$ до $8,33 \pm 1,44$ мм/24 часа, в опытной группе не изменился и составил $4,8 \pm 0,31$ мм/24 часа. Это свидетельствует об усилении активности воспалительного процесса у телят контрольной группы (В.С. Постников, 1984). Через 7 дней наблюдения количество эритроцитов в контрольной и опытной группах статистически достоверно увеличилось с

3,9±0,26 до 6,0±0,66 и 4,0±0,34 до 7,0±0,24×10¹² соответственно. Эти изменения мы связываем со сменой рациона и изменением питьевого режима в телятнике. Количество тромбоцитов у телят опытной группы через 7 дней наблюдения статистически достоверно увеличилось и соответствовало физиологической норме (p<0,05). Через 7 дней от начала эксперимента количество лимфоцитов у телят контрольной группы статистически достоверно не изменилось, у телят опытной группы снизилось до нормы. Мы считаем, что динамика лимфоцитов и СОЭ в опытной группе показывает снижение воспалительного процесса у телят с острым бронхитом. Улучшение клинического состояния телят опытной группы, больных острым бронхитом, возможно связано с иммуномодулирующим, антиоксидантным, противовоспалительным и противогрибковым действием терпеноидов, входящих в состав пихтового масла – действующего вещества шашки «Тамбей» (О.А. Князева, И.Г. Конкина, А.В. Князев, 2009; M.Y. Huang, M.H. Liao, Y.K. Wang, Y.S. Huang, H.C. Wen, 2012; Z. Zeng, S. Zhang, H. Wang, X. P. Zengetal, 2015).

2.4. Антигипоксическое действие шашек «Тамбей» и «Вимал»

Были проведены исследования антигипоксического действия шашки «Тамбей», пихтового масла, шашки «Вимал» и термовозгонной основы этих шашек в модели нормобарической гипоксии.

Результаты изучения антигипоксического действия термовозгонных шашек «Тамбей», «Вимал», пихтового масла и термовозгонной смеси представлены в таблице 33.

Таблица 33 - Влияние термовозгонных шашек «Тамбей», «Вимал», пихтового масла и термовозгонной основы на продолжительность жизни мышей в модели нормобарической гипоксии ($M \pm m$).

№п/п	Группа	Количество животных в группе	Время жизни мышей, минут	% прироста времени жизни мышей по отношению к контролю
1	Контроль	10	20,3±0,6	
	Термовозгонная смесь 0,75 мг/л	10	18,4±1,2	0
2	Контроль	6	17,4±0,2	
	Пихтовое масло 0,25мг/л	6	25,0±1,4*	44,0*
	Шашка «Тамбей» 1,0 мг/л	6	29,0±1,0*	66,8*
4	Контроль	7	21,9±0,2	
	Шашка «Вимал» 0,1 мг/л	7	25,1±1,0*	14,9*

Примечание: * $p < 0,05$

Под действием шашки «Тамбей» в концентрации 1 мг/л продолжительность жизни мышей статистически достоверно увеличилась с $17,4 \pm 0,2$ до $29,0 \pm 1,0$ минут ($p < 0,05$) (Рисунок 4).

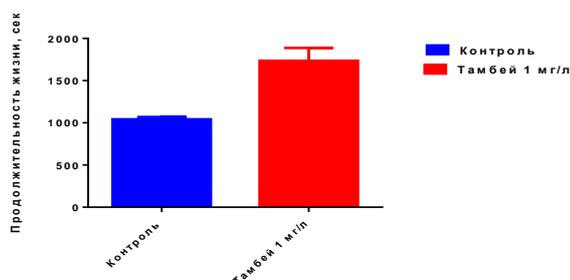


Рис.4. Влияние шашки «Тамбей» в концентрации 1 мг/л на продолжительность жизни мышей в модели нормобарической гипоксии

При исследовании антигипоксических свойств пихтового масла установлено, что масло в концентрации 0,25 мг/л статистически достоверно увеличивает продолжительность жизни животных с $17,4 \pm 0,2$ до $25,0 \pm 1,4$ минут ($p < 0,05$) (Рисунок 5).

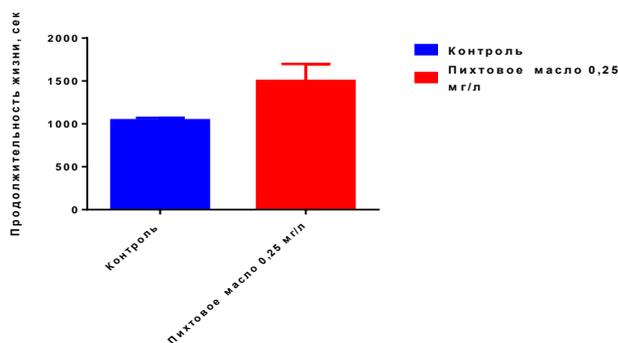


Рис.5. Влияние пихтового масла на продолжительность жизни мышей в модели нормобарической гипоксии

При исследовании антигипоксических свойств термовозгонной шашки «Вимал» установлено, что под действием препарата в концентрации 0,1 мг/л статистически достоверно увеличилась продолжительность жизни животных с $21,9 \pm 0,2$ до $25,1 \pm 1,0$ минут ($p < 0,05$) (Рисунок 6).

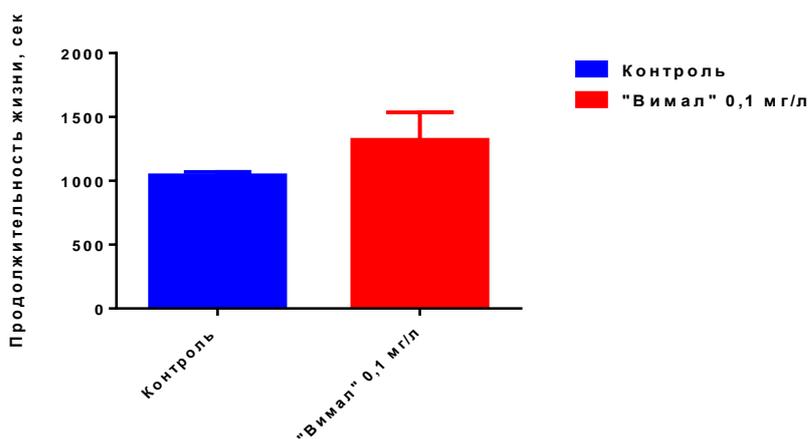


Рис.6. Влияние термовозгонной шашки «Вимал» на продолжительность жизни мышей в модели нормобарической гипоксии

Установлено, что термовозгонная смесь статистически достоверно не изменила продолжительность жизни мышей по сравнению с контролем. В контрольной

группе продолжительность жизни мышей - $20,3 \pm 0,6$ минут, а под действием термовозгонной смеси - $18,4 \pm 1,2$ минут ($p=0,189$). (Рисунок 7).

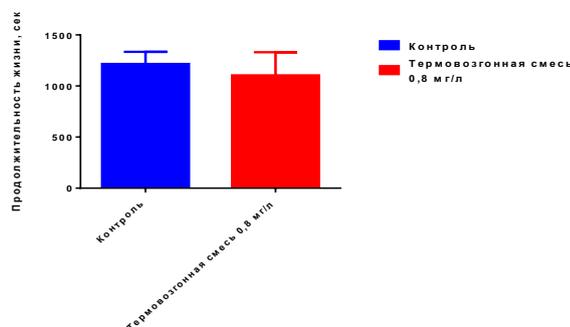


Рис. 7. Влияние термовозгонной смеси на продолжительность жизни мышей в модели нормобарической гипоксии.

Антигипоксическое действие шашки «Вимал» мы связываем с улучшением метаболизма в организме животных под действием йода и увеличением кислородной емкости крови (М.В. Велданова, А.В. Скальный, 2001). Антигипоксическое действие шашки «Тамбей» обусловлено биологическим действием пихтового масла, входящего в состав шашки, обладающим антиоксидантными и антигипоксическими свойствами (М.С. Foti, К.У. Ingold, 2003; М.А. Saleh, S. Clark, В. Woodard, S.A. Deolu-Sobogun, 2010). Эти свойства связаны с кислородсодержащими монотерпеновыми углеводородами: линалилацетатом, линалолом, цинеолом (I.N. Zilfikarov, V.A. Chelombitko, 2007).

2.5. Механизм патогенеза воспалительного процесса при использовании шашек «Тамбей» и «Вимал»

Противовоспалительное действие шашек «Тамбей» и «Вимал» изучали в модели каррагинан-индуцированного воспаления в сравнении с эталонным препаратом (диклофенак натрия). Результаты изучения противовоспалительного действия шашек «Тамбей» и «Вимал» представлены в таблице 34.

Таблица 34 - Противовоспалительное действие шашек «Тамбей» и «Вимал» в сравнении с эталонным препаратом в каррагинановом тесте (n=6)

№ п/п	Препарат	Доза	% подавления воспаления ч/з 1 час	% подавления воспаления ч/з 3 час
1	Диклофенак натрия	10 мг/кг	18,2	48,1*
2	«Тамбей»	1 мг/л	0	4,5
3	«Вимал»	0,1 мг/л	17,9	6,3

Примечание: * $p < 0,05$

В модели каррагинан-индуцированного воспаления установлено, что процент подавления отека лап через 3 часа после индукции воспаления при применении шашки «Тамбей» составил 4,50 % ($p=0,77$). В результате эксперимента установлено, что термовозгонная шашка «Тамбей» системным противовоспалительным действием не обладает. Шашка «Вимал» в модели каррагинан-индуцированного воспаления также системным противовоспалительным действием не обладает, процент подавления воспаления составил 6,3 % ($p=0,77$) (Рисунок 8).

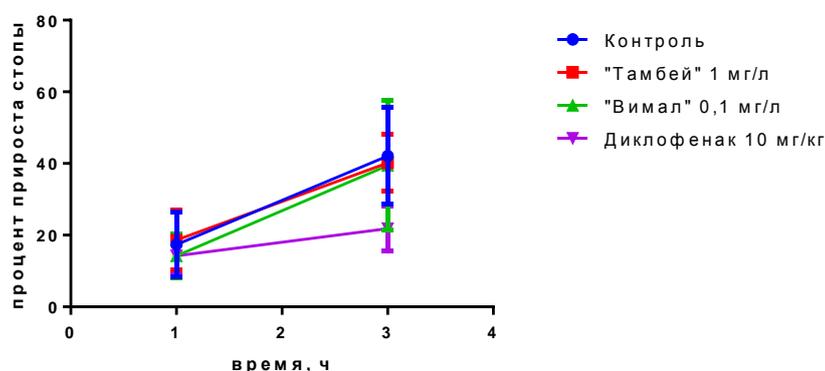


Рис.8. Исследование противовоспалительного действия шашек «Тамбей» и «Вимал» в модели каррагинан-индуцированного воспаления в сравнении с эталонным препаратом (диклофенак натрия).

2.6. Клиническое состояние лабораторных животных и патологоанатомическая картина их внутренних органов при использовании шашек «Тамбей» и «Вимал»

Действие термовозгонной шашки «Тамбей» в токсических дозах определялось при ингаляционном введении.

Во время затравки шашкой «Тамбей» у животных в затравочной камере первые 5 минут наблюдалось беспокойство, двигательное возбуждение, одышка. Через 5 минут состояние ухудшалось, активность резко снижалась, нарастала одышка, наблюдалась атаксия. Наблюдение за общим состоянием в течение 14 дней после «затравки» показало, что в первые 24 часа у всех животных, которых обрабатывали шашкой «Тамбей» в концентрации 63 мг/л, наблюдалась одышка и покраснение слизистых оболочек. У выживших животных, получавших препарат в концентрациях 103 и 106 мг/л наблюдалась одышка и покраснение слизистых оболочек, эти симптомы сохранялись в течение двух суток. Дальнейшее наблюдение за выжившими животными в течение 14 дней показало, что изменений в поведении и характере двигательной активности, в том числе судорог и нарушений координации движений не наблюдалось, реакция на тактильные раздражители была адекватной, изменения глубины дыхательных движений, состояния шерстного и кожного покровов, цвета слизистых оболочек, изменения цвета мочи, консистенции фекальных масс, потребления корма и воды не зафиксировано.

По данным макроскопического исследования внутренних органов животных, погибших в ходе эксперимента, отмечены изменения, характерные для отравления оксидом углерода (II): ярко-розовая окраска слизистых оболочек, несвернувшаяся кровь, выраженное трупное окоченение (Рисунок 9). Все внутренние органы и скелетные мышцы имели розовый оттенок. Полости сердца были расширены, содержали алую жидкую кровь. Ткань легких отечна. Под плеврой, брюшиной — множественные кровоизлияния. Такие же кровоизлияния обнаруживались в

слизистой оболочке желудка и кишечника (Рисунок 10). (В.Ф. Тимофеев, Н.В. Прокопьева, Ф.И. Руднев, 2003).



Рис. 9. Выраженное трупное окоченение мышцы, погибшей от отравления оксидом углерода (II).

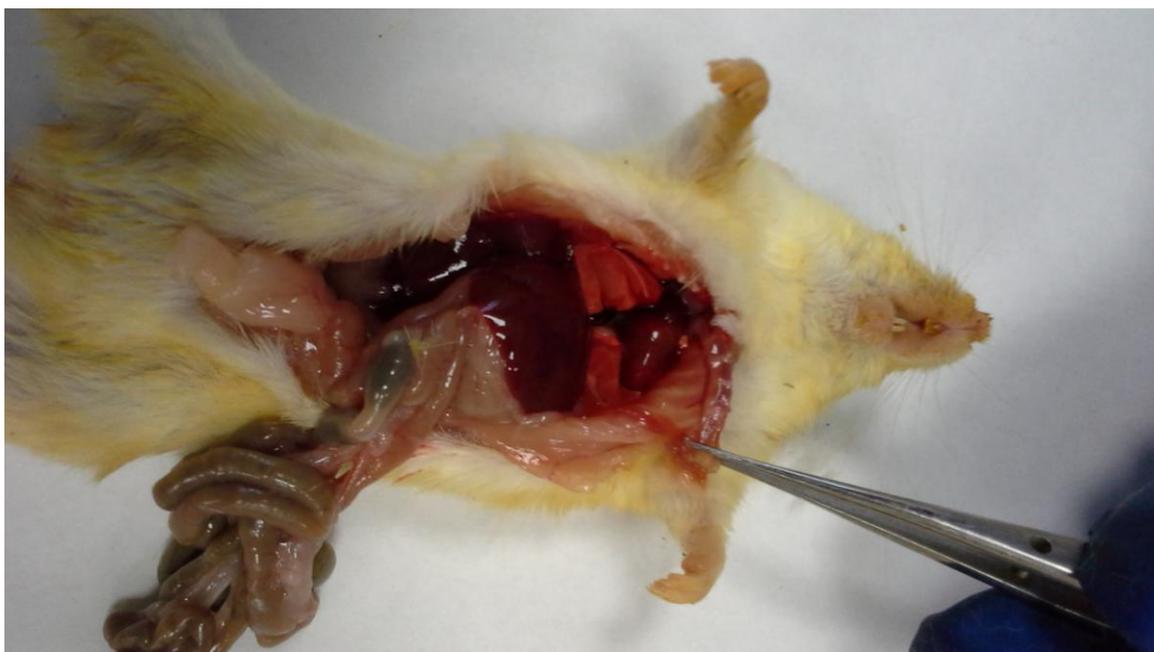


Рис. 10. Внутренние органы мыши, погибшей от отравления оксидом углерода (II). Ярко-розовая окраска слизистых оболочек, несвернувшаяся кровь, розовый оттенок внутренних органов и скелетных мышц.

При использовании препарата в концентрации 63 мг/л летальных эффектов не наблюдалось. В концентрациях 103, 106 и 109 мг/л летальность составляла 50, 75

и 100 %. Концентрация препарата, вызывающая 50 % гибели животных (CL_{50}) равна $73,2 \pm 5,3$ мг/л по Беренсу (по Керберу 94,5 мг/л).

Концентрация основы шашек – термовозгонной смеси, вызывающая 50 % гибели животных (CL_{50}), составила $25,4 \pm 4,8$ мг/л по Беренсу (по Керберу 33,9 мг/л).

Для определения терапевтической широты препарата «Тамбей» была изучена острая токсичность при экспозиции 240 минут согласно методическим рекомендациям (А. Н. Миронов, 2012).

У животных в затравочной камере при экспозиции препарата 240 минут наблюдалась одышка, двигательное возбуждение. Продолжительность одышки у выживших животных зависела от концентрации термовозгонной смеси в затравочной камере. Максимальная продолжительность одышки (более 2-х дней) наблюдалась при концентрации 52 и 61 мг/л. Наблюдение за выжившими животными в течение 14 дней не выявило каких-либо изменений в общем состоянии. Концентрация шашки «Тамбей» при экспозиции 4 часа, вызывающая 50 % гибели животных (CL_{50}), составила $60,2 \pm 2,93$ мг/л по Беренсу (по Керберу 59,3 мг/л). Острая ингаляционная токсичность шашки «Тамбей», рассчитанная с использованием двух методов, показала, что CL_{50} находится в интервале концентраций от 59,3 – 94,5 мг/л. С увеличением времени экспозиции CL_{50} уменьшается и составляет 59,3 – 60,2 мг/л.

При изучении действия шашки «Вимал» в концентрации 0,6 мг/л у животных в затравочной камере через 15 - 30 минут развивались легкая одышка. При этом не было отмечено гибели мышей. Повышение концентрации приводило к тяжелым приступам судорог, адинамии, гибели мышей. У погибших животных наблюдали признаки общей токсической реакции с быстрой гибелью. В последующие 14 дней наблюдения гибели животных не регистрировали. Наблюдение за выжившими животными в течение 14 дней показало, что изменений в поведении и характере двигательной активности, в том числе судорог и нарушения координации движений не отмечалось, реакция на тактильные раздражители была сохранена, изменения глубины дыхательных движений, состояния шерстного и

кожного покровов, цвета слизистых оболочек, а также цвета мочи, консистенции фекальных масс, потребления корма и воды не установлено.

Острая токсичность шашки «Вимал» (CL_{50}) определялась методом Беренса-Кербера и составила 1,3 (1,2–1,4) мг/л.

2.7. Морфометрический анализ и гистологическая картина органов крыс при применении шашки «Тамбей»

При макроскопическом исследовании внутренних органов животных (сердца, легких, печени, почек, селезенки, кишечника) не обнаружено каких-либо патологических изменений, свидетельствующих о неблагоприятном воздействии испытуемого препарата «Тамбей» при применении в максимальных терапевтических концентрациях. Сердце, печень, почки, селезенка — характерной окраски, умеренно полнокровны. Легкие - розового цвета на разрезе. Желудок и кишечник – светло-серого цвета, без кровоизлияний и наложений. Массы органов животных, получавших препарат «Тамбей» в концентрации 2 и 10 мг/л, в сравнении с контрольной группой представлены в таблице 35.

Таблица 35 - Массы органов крыс опытных и контрольной групп, грамм
($M \pm m$, $n=6$)

Орган	Контрольная группа	Опытная группа, концентрация 2 мг/л	Опытная группа, концентрация 10 мг/л
Сердце	1,12±0,1	1,14±0,1	1,28±0,2
Почки (левая/правая)	1,27±0,1/1,29±0,1	1,31±0,1/1,27±0,1	1,25±0,1/1,24±0,1
Легкие, трахея	2,79±0,2	3,02±0,2	2,67±0,1
Печень	13,18±0,9	12,55±1,0	12,26±1,0

Проведенный морфометрический анализ не обнаружил отличий в относительной массе внутренних органов животных, которым вводили препарат в дозах 2 и 10 мг/л, от аналогичных показателей для контрольных животных. Гистологическая картина животных, получавших шашку «Тамбей» в концентрациях 2 и 10 мг/л и животных контрольной группы, представлены на рисунках 11 – 31.

Почки: капсула тонкая, состоит из коллагеновых волокон. Кортикальное вещество представлено диффузно расположенными мелкими клубочками и почечными канальцами, выстланными кубическим эпителием. В корковом слое эпителий канальцев в состоянии белковой дистрофии. Отмечаются участки кровоизлияний. На границе коркового и мозгового вещества, в мозговом веществе обнаруживаются полнокровные кровеносные сосуды с утолщенными стенками. В мозговом веществе скопления собирательных трубочек, выстланных кубическим эпителием (Рисунок 11-13).

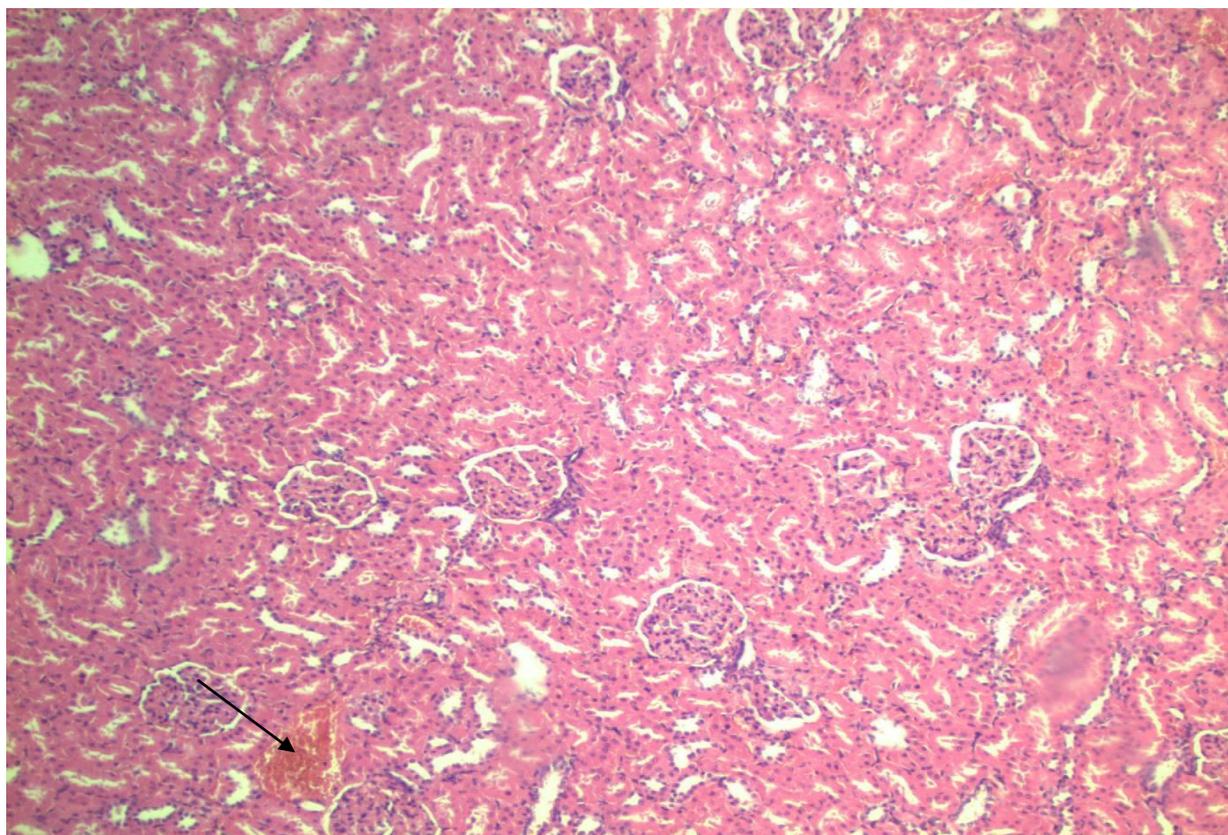


Рис.11. Почки крысы (контрольная группа). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Кровеносные сосуды, участки кровоизлияний.

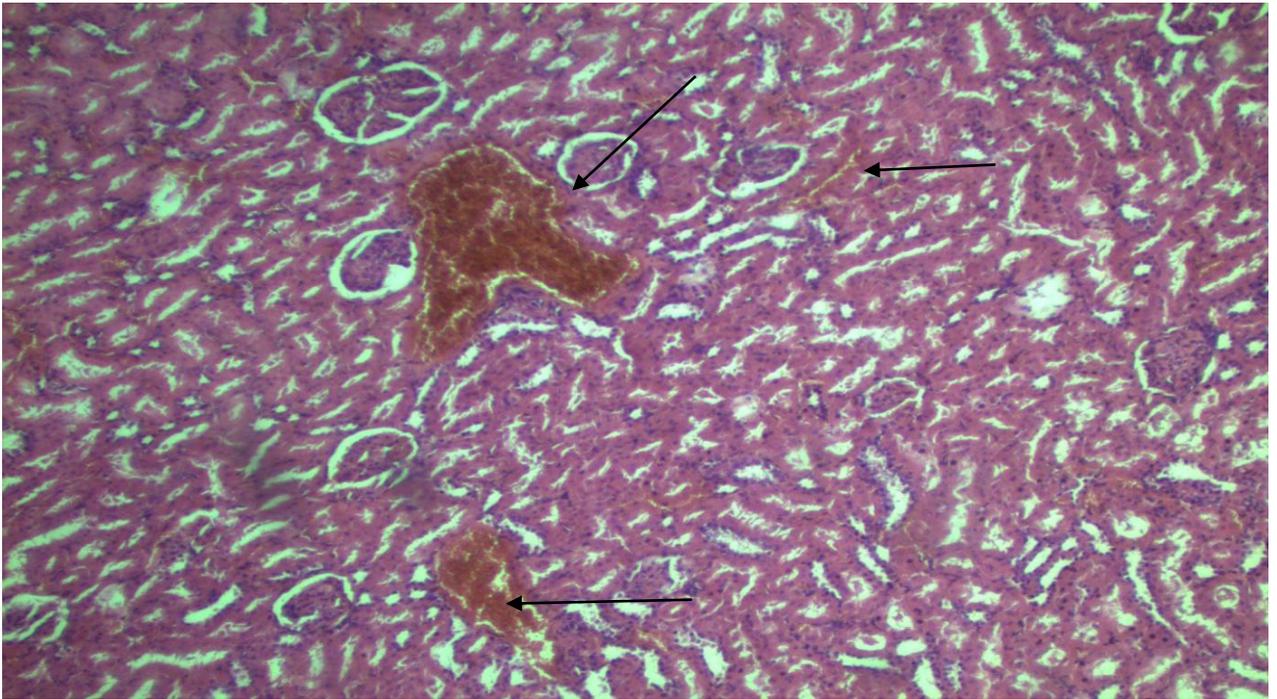


Рис.12. Почка крысы (концентрация 2 мг/л). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Кровеносные сосуды, участки кровоизлияний.

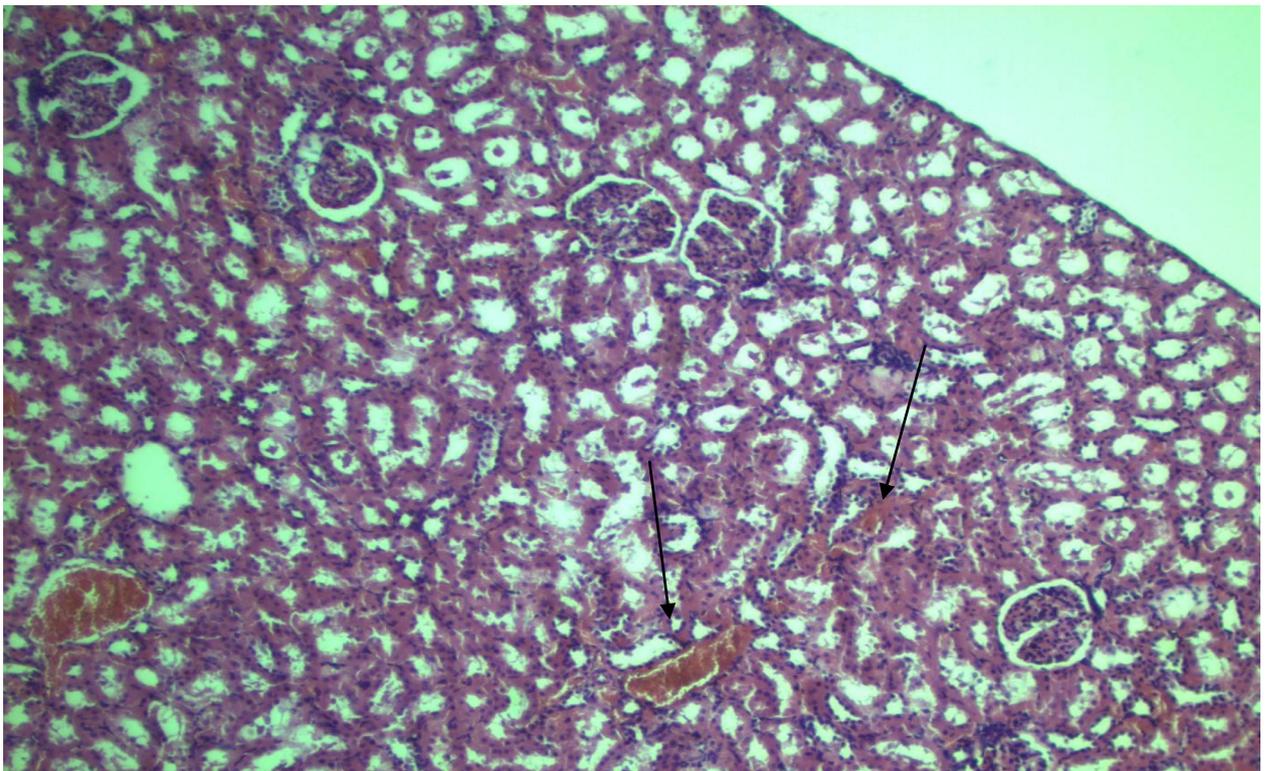


Рис.13. Почка крысы (концентрация 10 мг/л). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Кровеносные сосуды, участки кровоизлияний.

Сердце: эндокард представлен тонкой прослойкой коллагеновых волокон, покрытых эндотелием. Миокард построен из кардиомиоцитов с отсутствием поперечной исчерченности, эозинофильной цитоплазмой и центрально расположенными ядрами. В строме полнокровные капилляры (Рисунок 14-17).

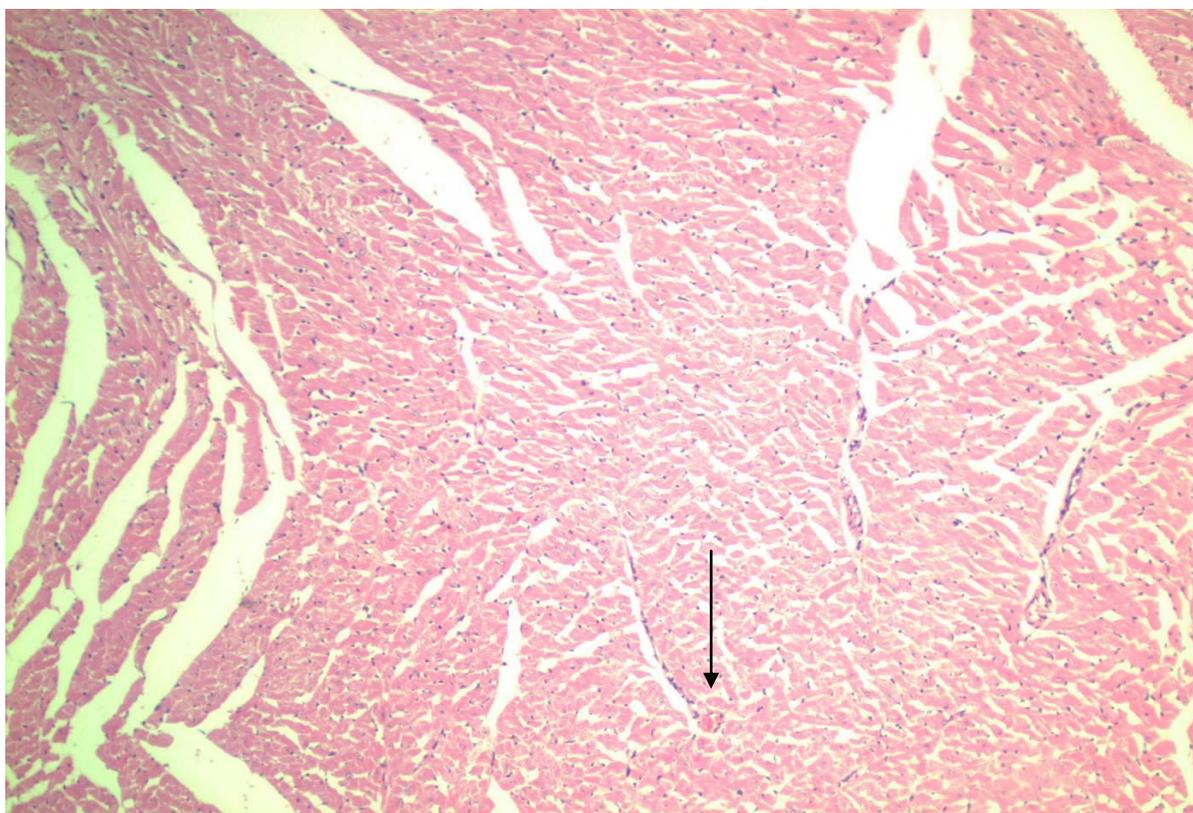


Рис.14. Сердце крысы (контрольная группа). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Кардиомиоциты, капилляр (указано стрелкой).

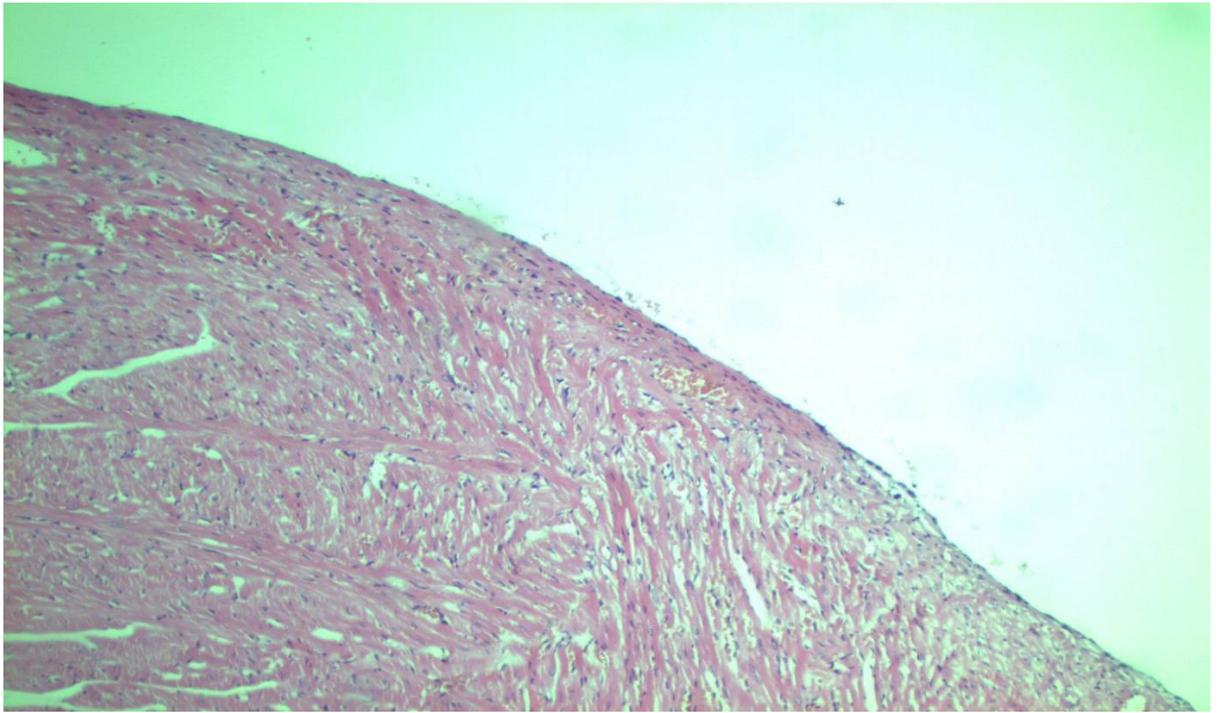


Рис.15. Сердце крысы (концентрация 2 мг/л). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Эндокард, миокард.

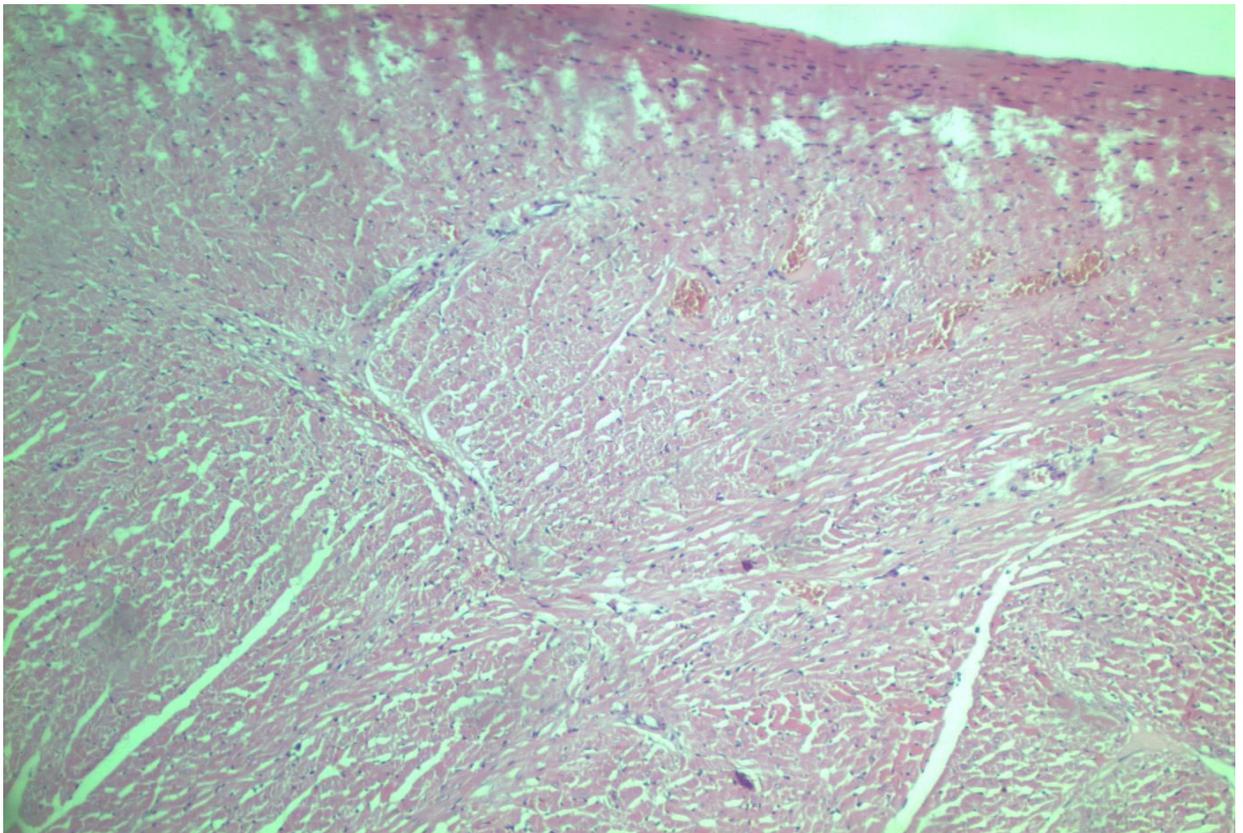


Рис.16. Сердце крысы (концентрация 2 мг/л). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Эндокард, миокард.

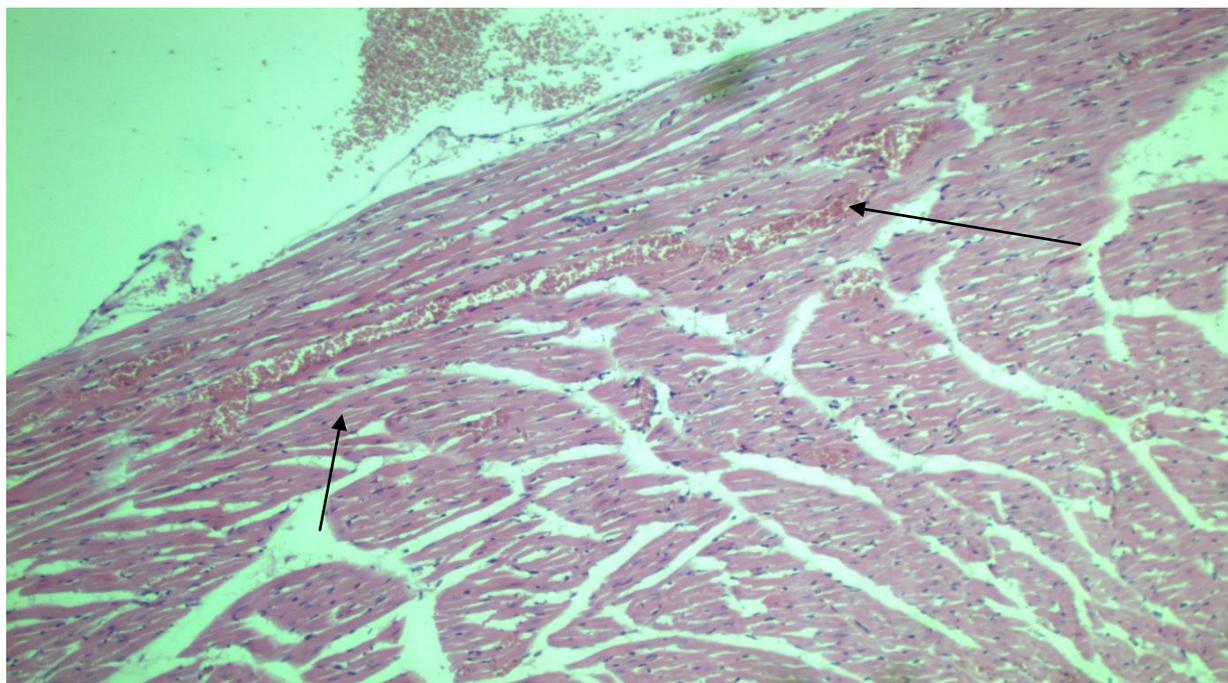


Рис.17. Сердце крысы (концентрация 10 мг/л). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Кардиомиоциты, капилляры.

Печень: дольковое строение сохранено. Гепатоциты содержат округлые центрально расположенные ядра и эозинофильную цитоплазму. Центральные венулы местами расширены. Синусоидные капилляры, центральные венулы и сосуды портальных трактов неравномерно полнокровные. Артерия и вена триады полнокровна, желчный проток выстлан 1-слойным железистым эпителием, не расширен, просвет свободен. Звездчатые эндотелиоциты (клетки Купфера) хорошо визуализируются (Рисунок 18-22).

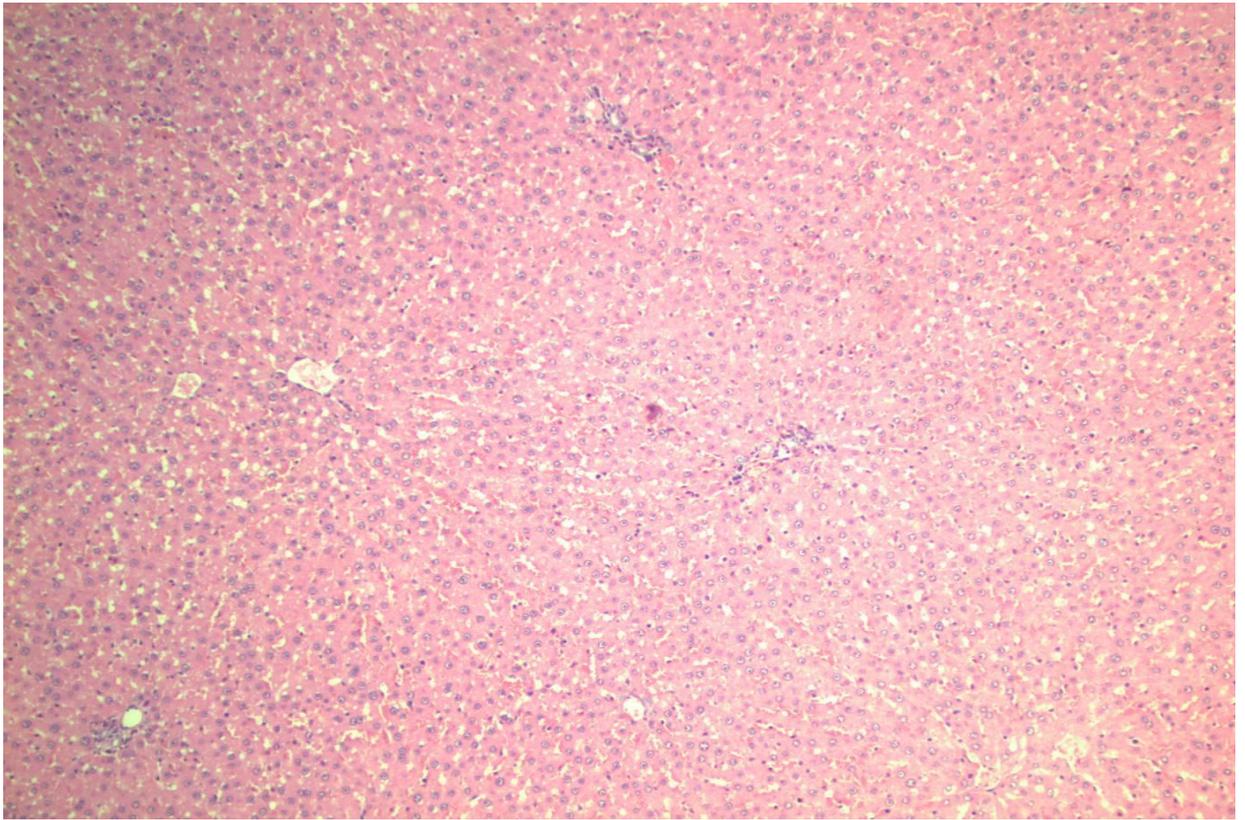


Рис.18. Печень крысы (контрольная группа). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

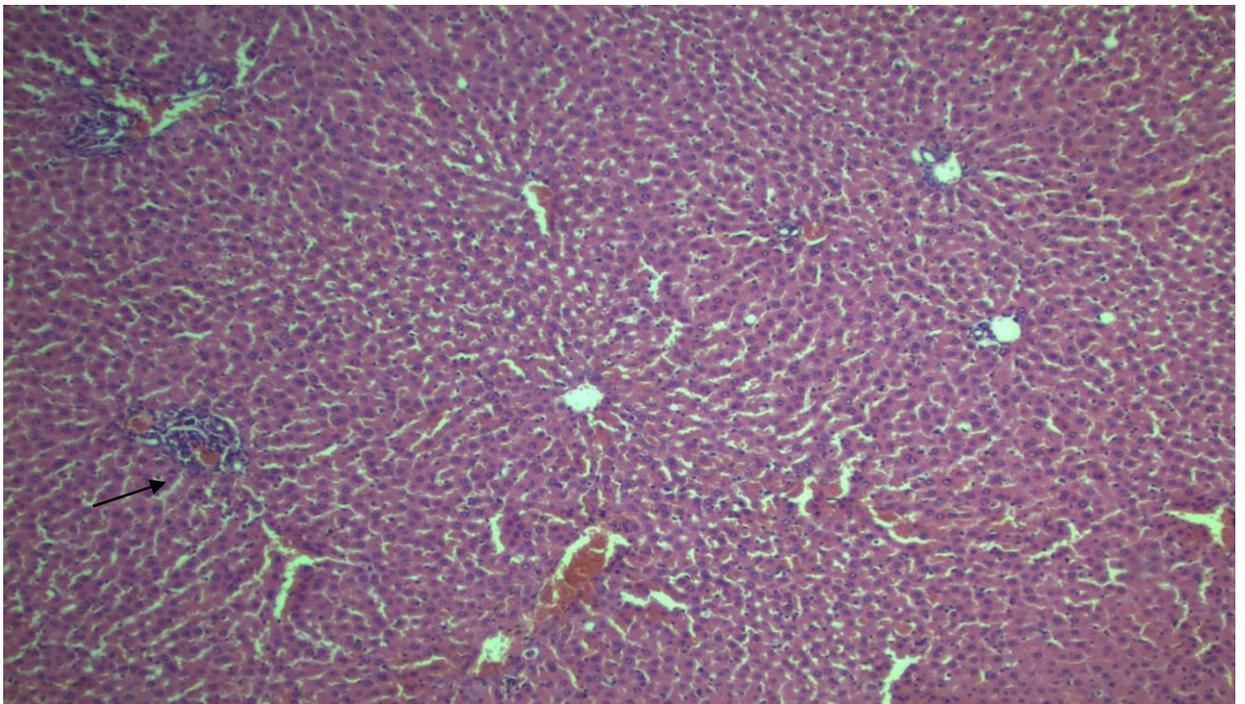


Рис.19. Печень крысы (концентрация 2 мг/л). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Триада.

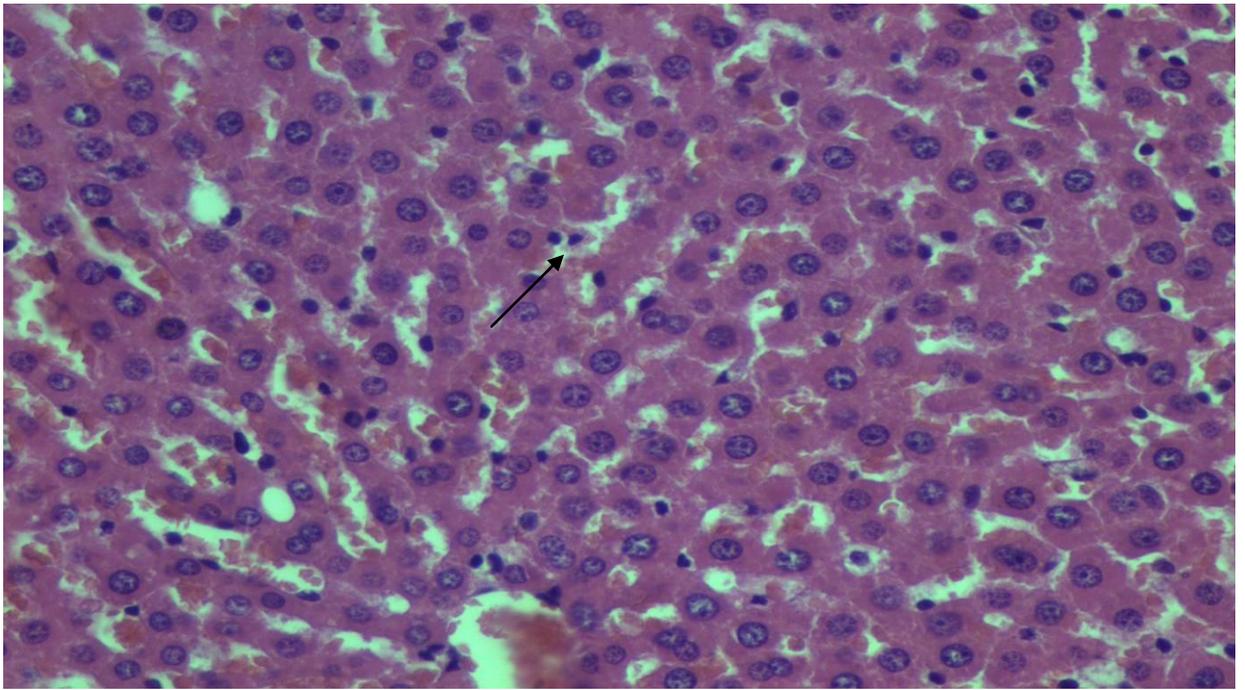


Рис.20. Печень крысы (концентрация 2 мг/л). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$. Звездчатые эндотелиоциты (клетки Купфера).

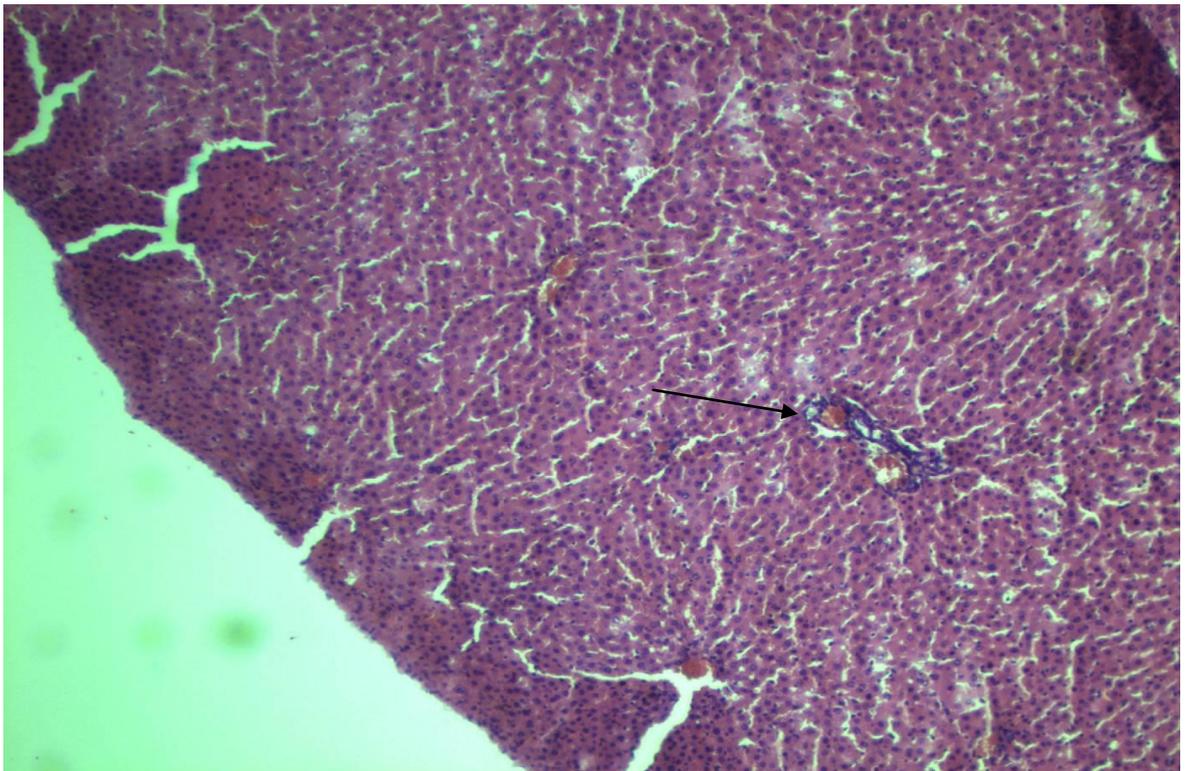


Рис.21. Печень крысы (концентрация 10 мг/л). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Триада.

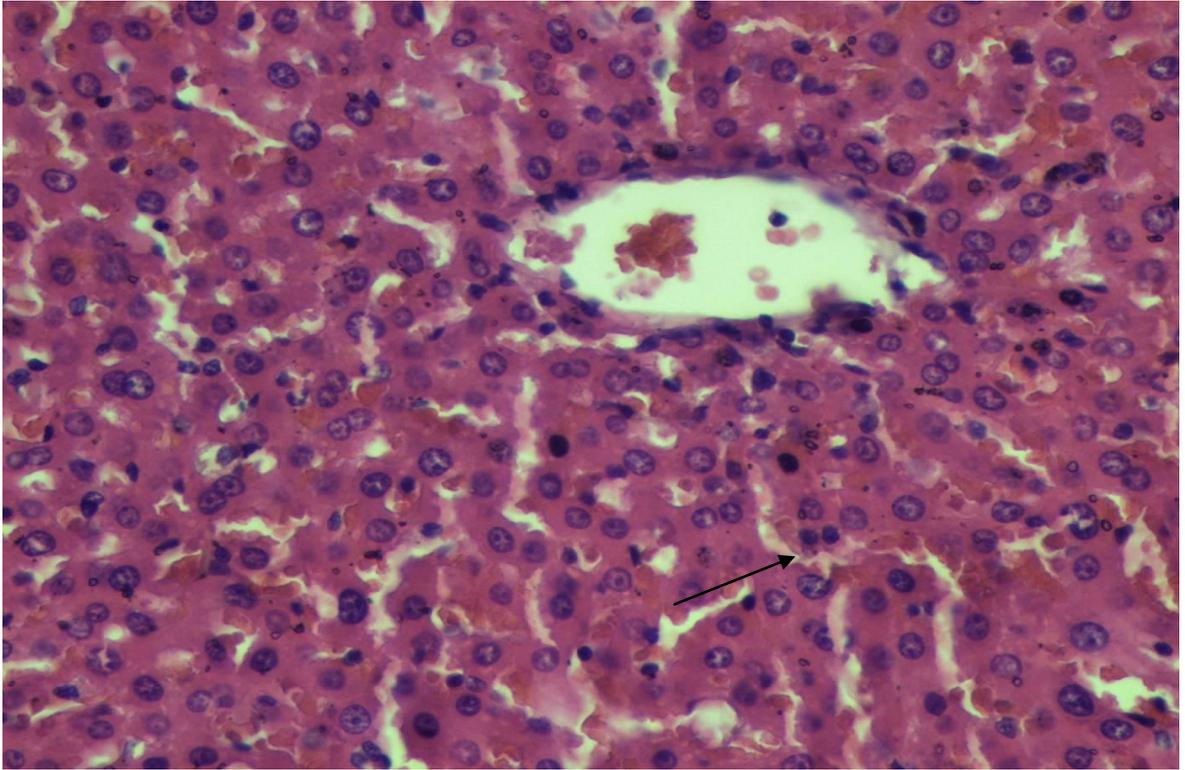


Рис.22. Печень крысы (концентрация 10 мг/л). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$. Звездчатые эндотелиоциты (клетки Купфера).

Легкие: альвеолярное строение сохранено. Стенки альвеол утолщены за счет полнокровных капилляров. Отмечена лимфоидная инфильтрация стенок альвеол, в просвете альвеол эритроциты. Часть бронхиол спазмирована. В просвете бронхиол гемолизированные эритроциты, у животных № 1, № 4, обработанных шашкой «Тамбей» в концентрации 2 мг/л, небольшое количество отечной жидкости, у животных № 2, № 4, обработанных шашкой «Тамбей» в концентрации 2 мг/л, скопления гемосидерофагов. Вблизи стенок бронхиол лимфоидные структуры с признаками гиперплазии. Кровеносные сосуды полнокровные (Рисунок 23-27).

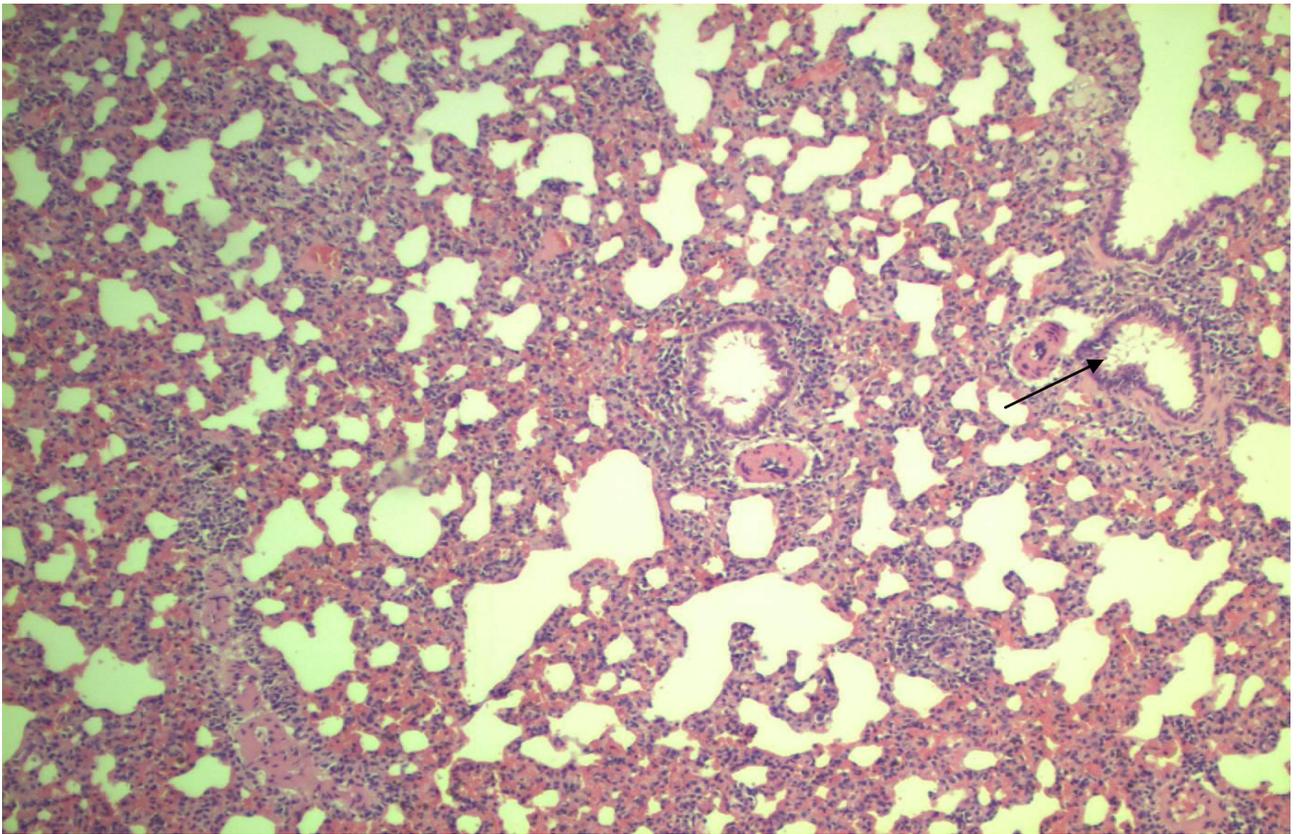


Рис. 23. Легкое крысы (контрольная группа). Лимфоидная инфильтрация стенок альвеол. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

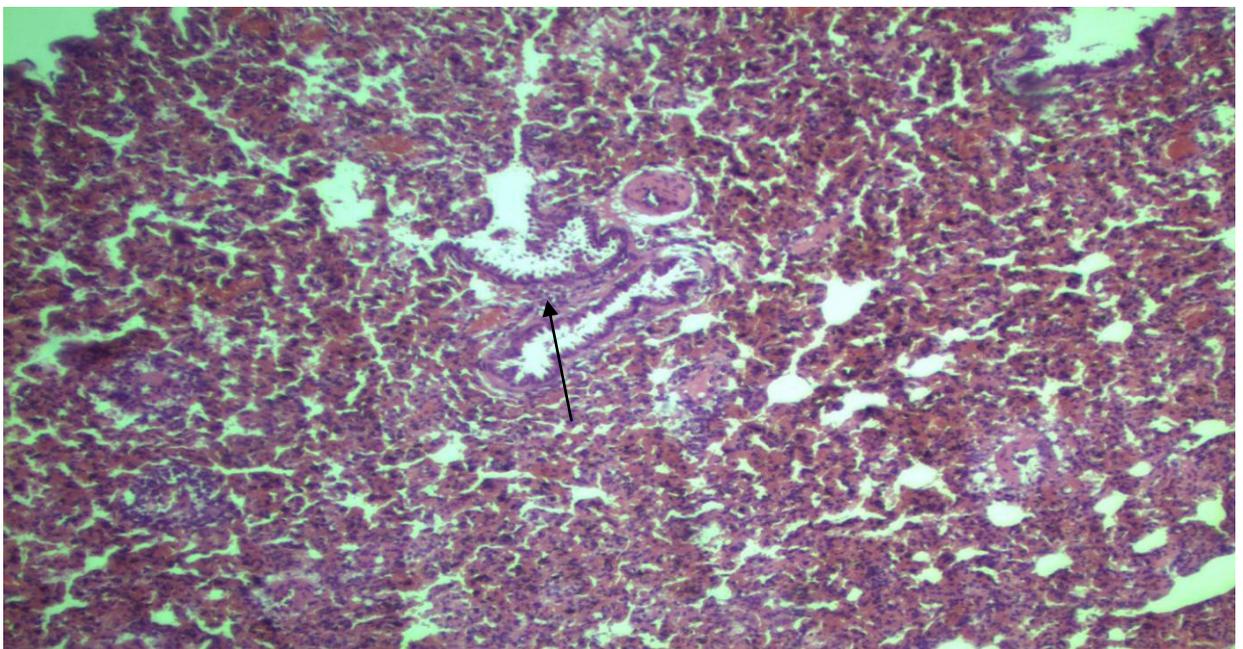


Рис.24. Легкое крысы (концентрация 2 мг/л). Отечная жидкость в просвете альвеол, лимфоидная инфильтрация стенок. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

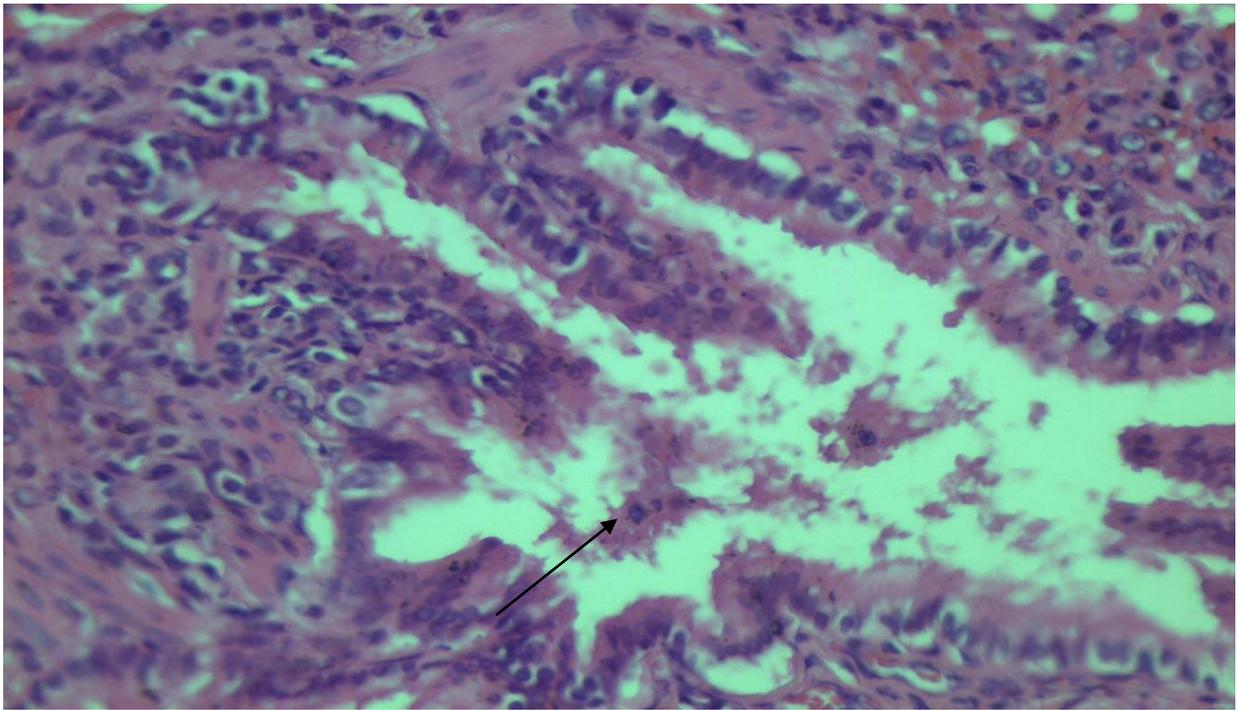


Рис.25. Легкое крысы (концентрация 2 мг/л). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$. Гемосидерофаги.

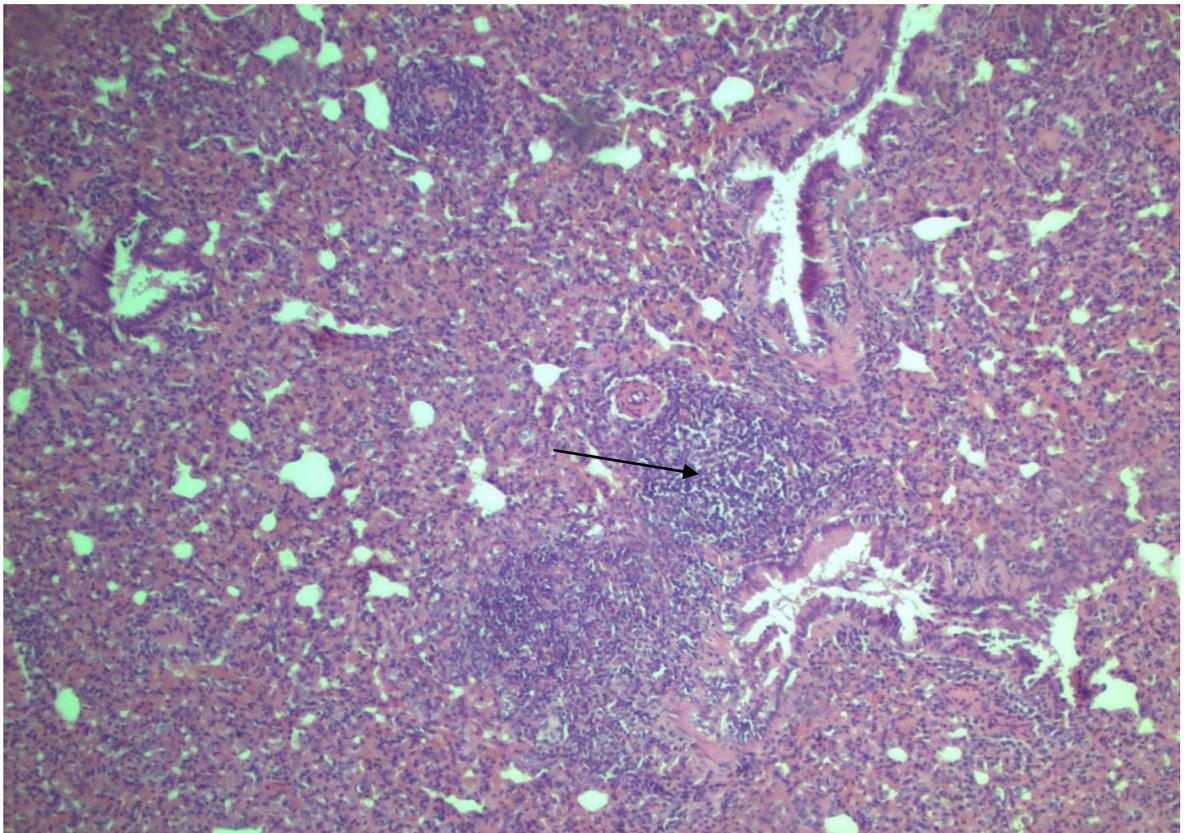


Рис.26. Легкое крысы (концентрация 2 мг/л). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Лимфоидная структура.

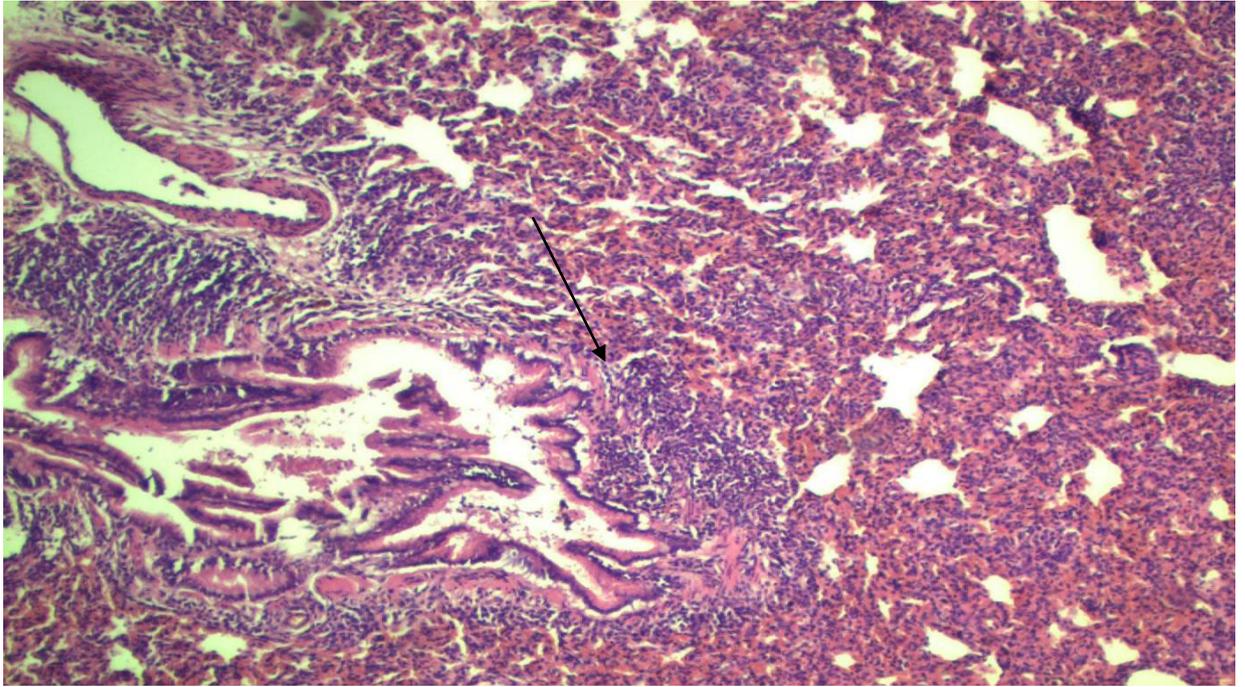


Рис.27. Легкое крысы (концентрация 10 мг/л). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Лимфоидная структура.

Трахея: многорядный мерцательный эпителий местами десквамирован у животных № 1, № 5 (опытные группы - шашка «Тамбей» в концентрации 2 и 10 мг/л), в других образцах многорядный мерцательный эпителий сохранен. В слизистой оболочке единичные железы расширены, отмечается лимфоидная гистиоцитарная инфильтрация. Сосуды неравномерного полнокровия (Рисунок 28 – 31).

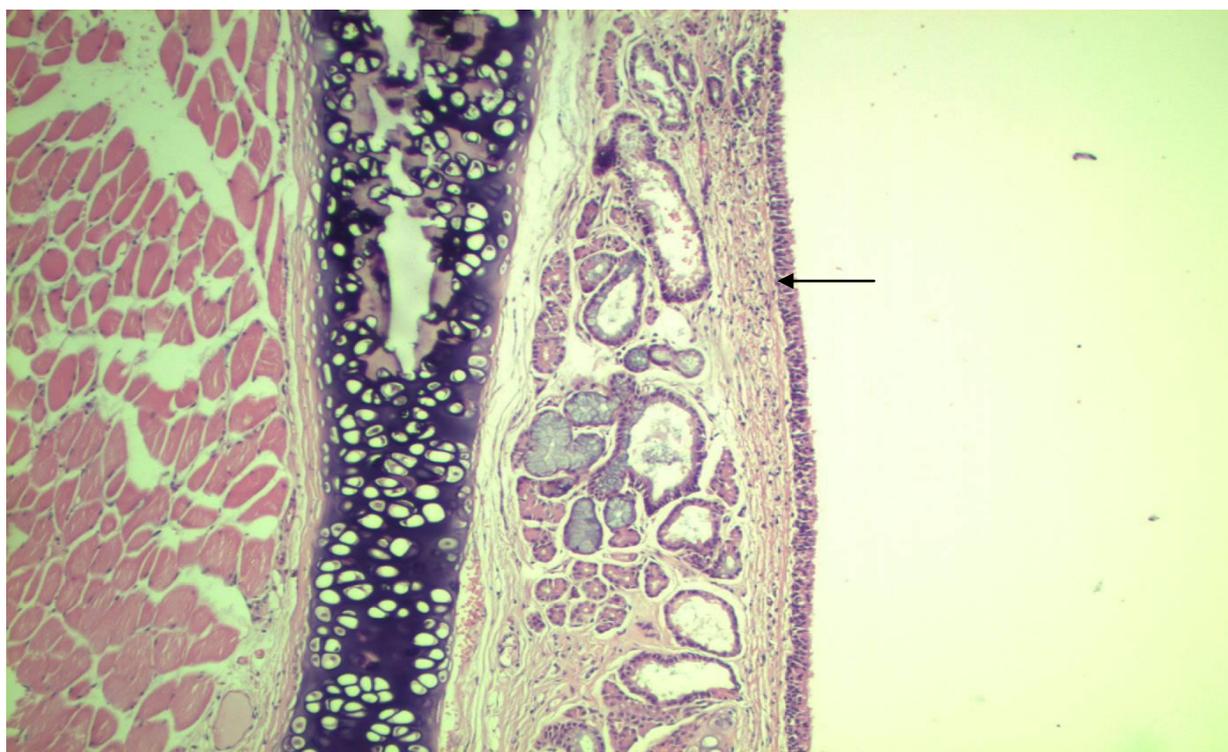


Рис.28. Трахея крысы (контрольная группа). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Многорядный мерцательный эпителий сохранен.

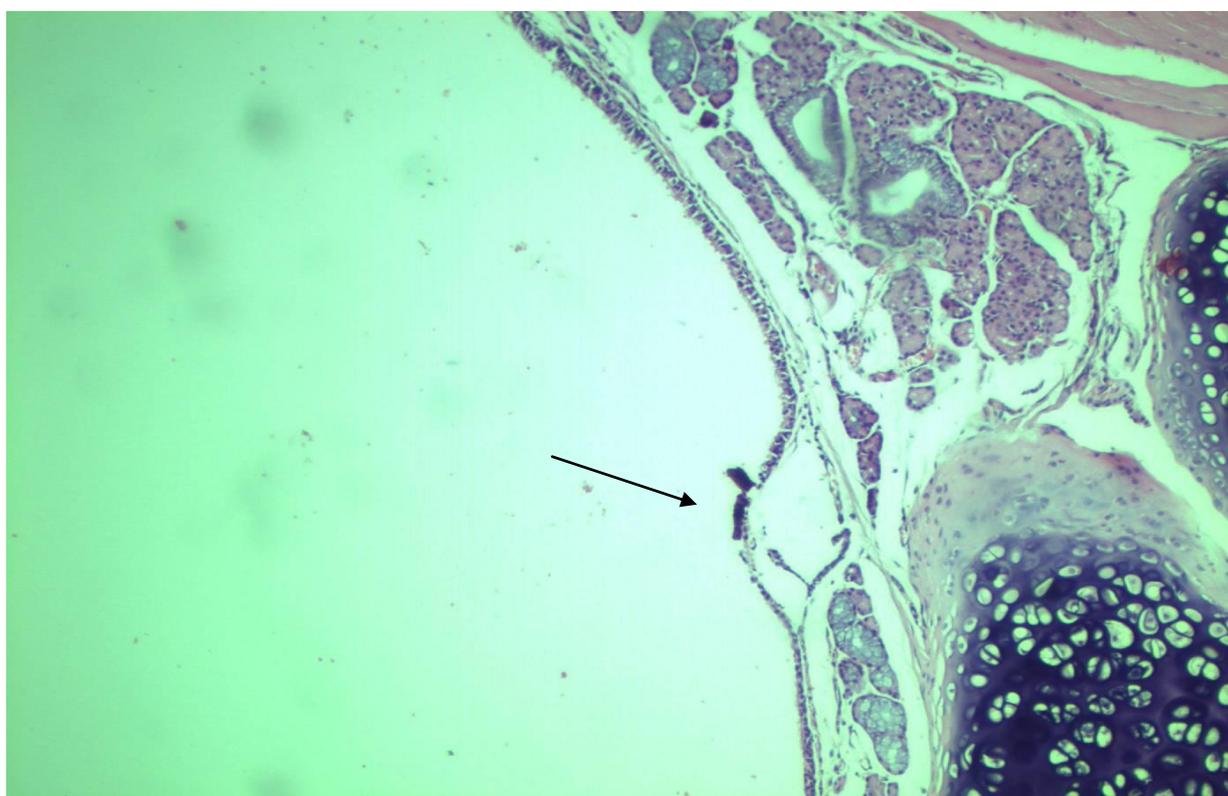


Рис.29. Трахея крысы (концентрация 2 мг/л). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Десквамация многорядного мерцательного эпителия.

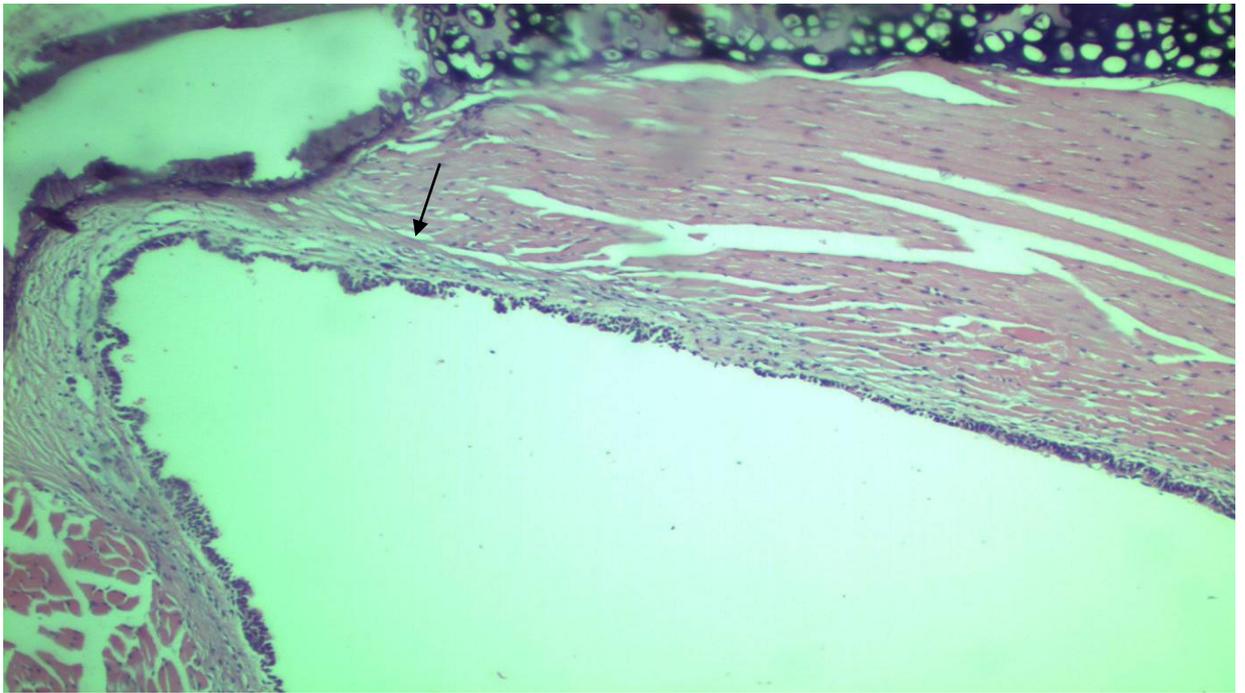


Рис.30. Трахея крысы (концентрация 2 мг/л). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Лимфоидная гистиоцитарная инфильтрация.

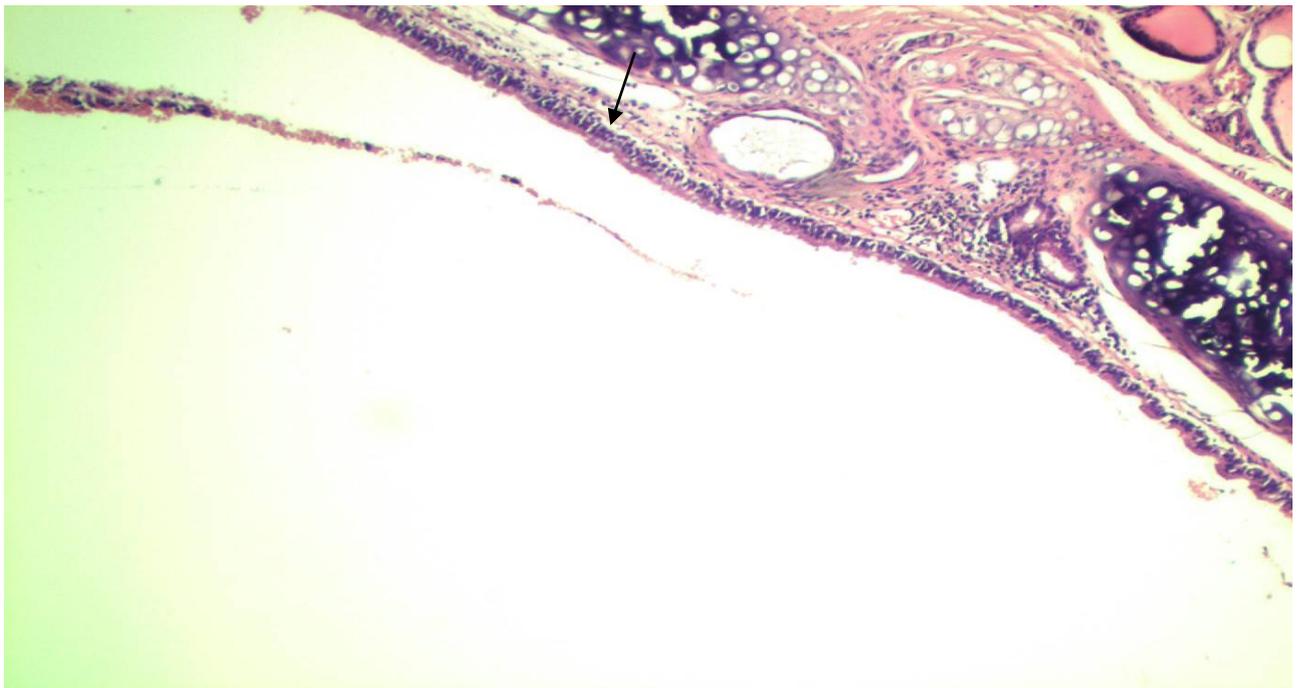


Рис.31. Трахея крысы (концентрация 10 мг/л). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Лимфоидная гистиоцитарная инфильтрация. Многорядный мерцательный эпителий сохранен.

Таким образом, в образцах № 1-6 (животные получали шашку «Гамбей» в концентрации 2 мг/л) и № 7-12 (концентрация препарата 10 мг/л) разница в морфологической картине не прослеживается. Во всех образцах отмечаются изменения в стенке трахеи и в ткани легкого в виде венозного полнокровия и гиперплазии лимфоидных структур, что связано, на наш взгляд, с реакцией иммунной системы легких на введение препарата.

2.8. Морфометрический анализ и гистологическая картина органов крыс при применении термовозгонной шашки «Вимал»

При макроскопическом исследовании внутренних органов животных (сердца, легких, печени, почек, селезенки, кишечника) не обнаружено каких-либо патологических изменений, свидетельствующих о неблагоприятном воздействии испытуемого препарата «Вимал» в максимальных терапевтических концентрациях. Сердце, печень, почки, селезенка — характерной окраски, умеренно полнокровны. Легкие - розового цвета на разрезе, надпочечники – не увеличены, умеренно полнокровны. Желудок и кишечник – светло-серого цвета, без кровоизлияний, без наложений.

При макроскопическом и гистологическом исследовании не обнаружено существенных изменений в изученных органах и тканях животных, получавших шашку «Вимал», в сравнении с животными контрольной группы. Гистологическая картина органов животных, обработанных шашкой «Вимал» в концентрациях 0,063 и 0,127 мг/л и животных контрольной группы, представлены на рисунках 32 – 47.

Сердце. Эпикард, эндотелий, подэндотелиальный слой, миокард — без изменений. Кардиомиоциты сохраняли строение. Капилляры миокарда умеренного кровенаполнения (Рисунок 32-34).

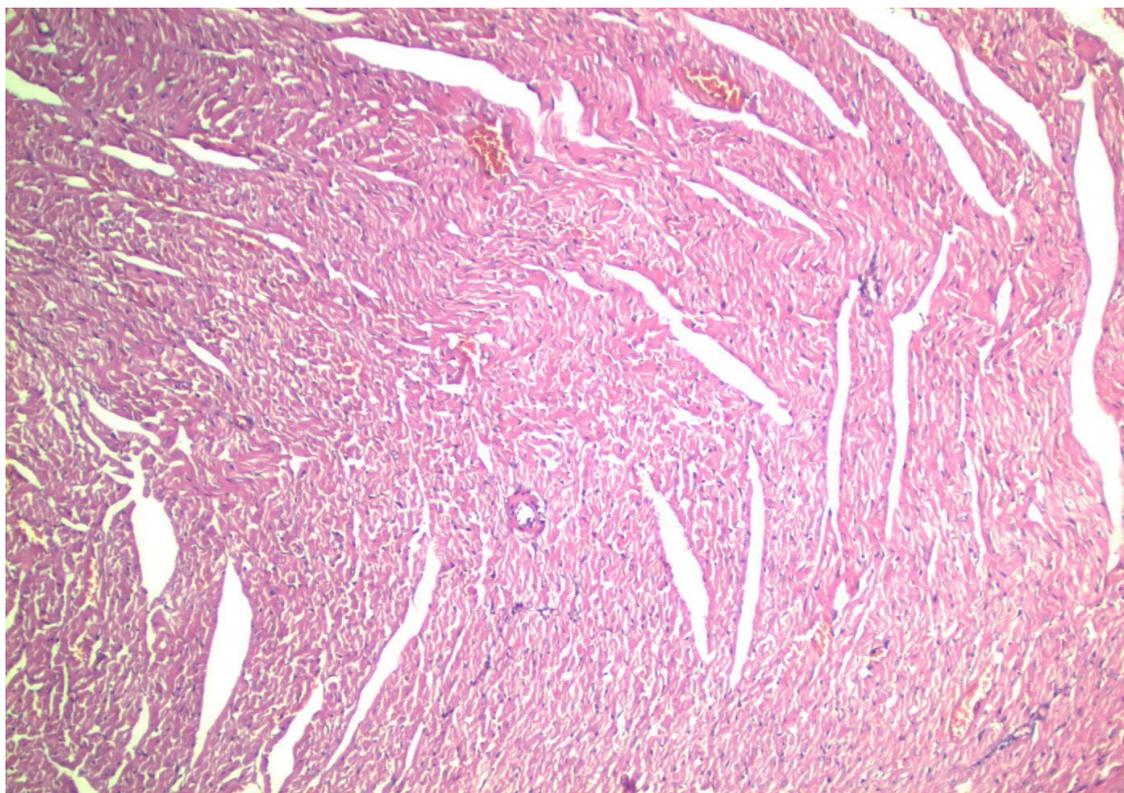


Рис. 32. Сердце крысы. Контрольная группа. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Кардиомиоциты.

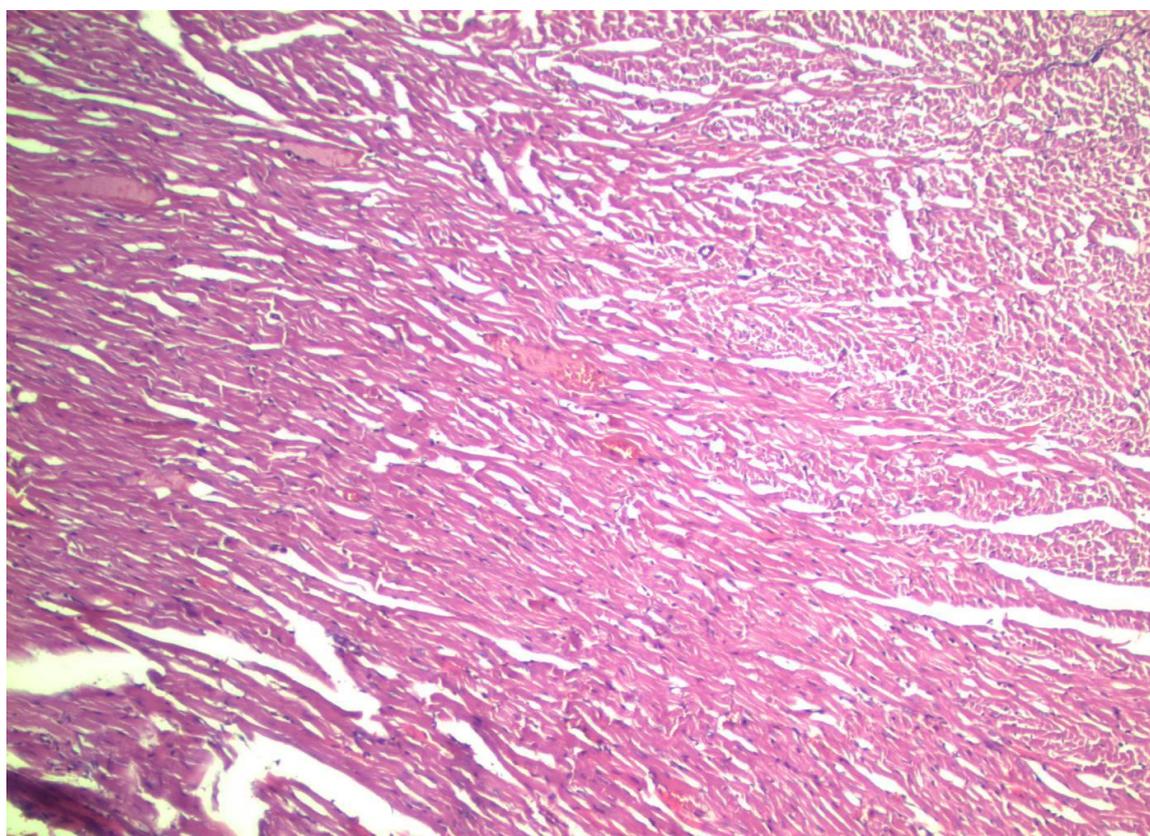


Рис. 33. Сердце крысы. Концентрация «Вимал» 0,063 мг/л. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Кардиомиоциты.

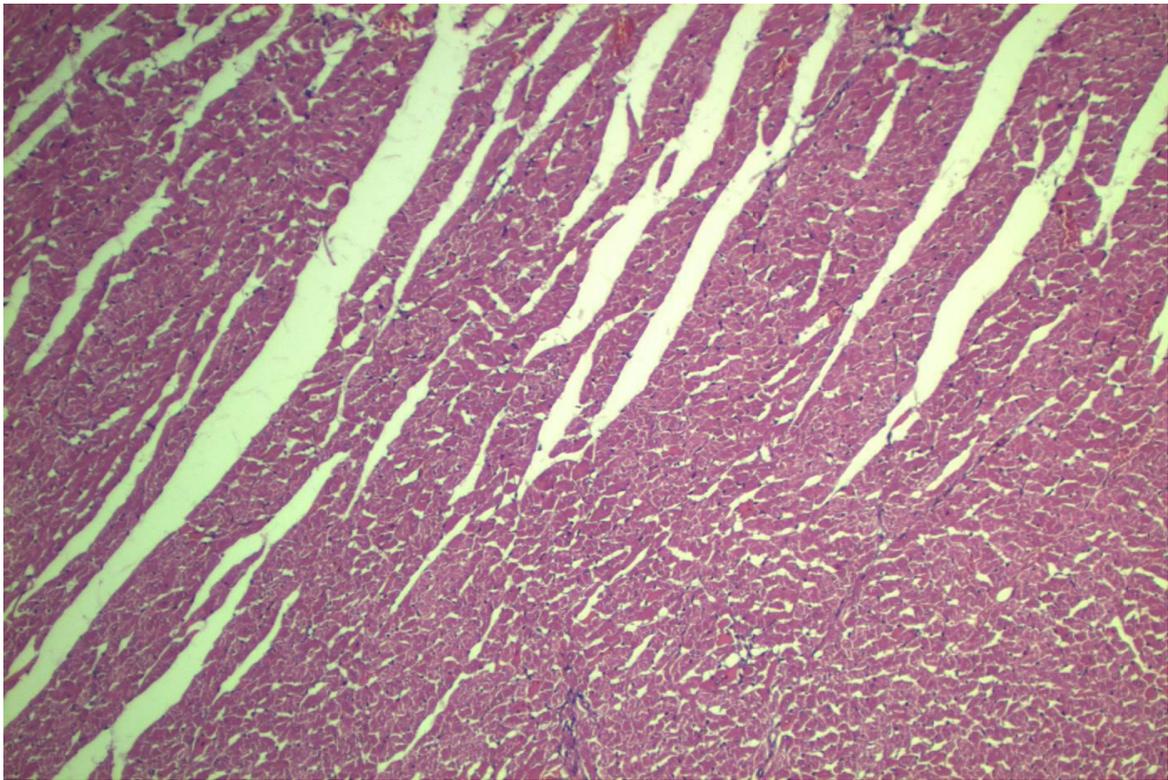


Рис. 34. Сердце крысы. Концентрация «Вимал» 0,127 мг/л. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Кардиомиоциты.

Легкие, трахея. Сохранена нормальная структура эпителия слизистой оболочки бронхов. Подслизистая основа, фиброзно-хрящевая и адвентициальная оболочка без изменений. Альвеолы не расширены. Капиллярная сеть умеренного кровенаполнения (Рисунок 35-40).

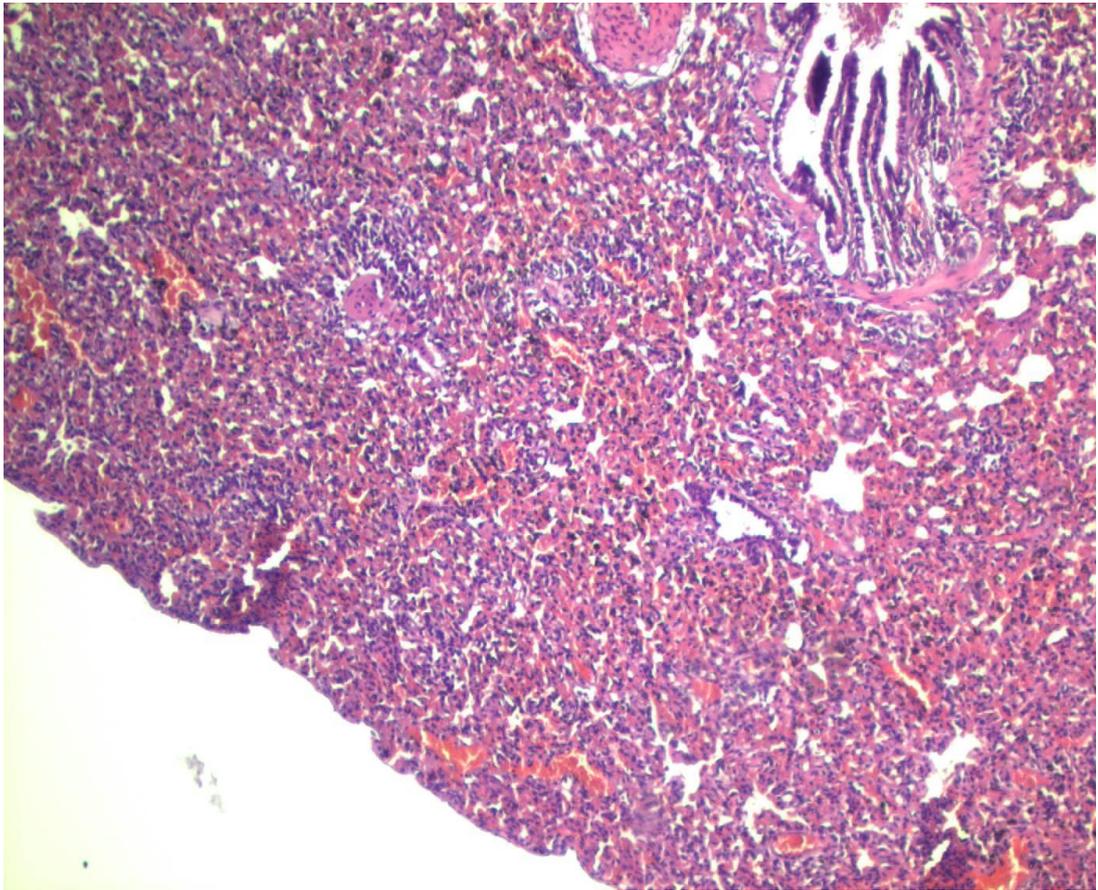


Рис.35. Легкое крысы (контрольная группа). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

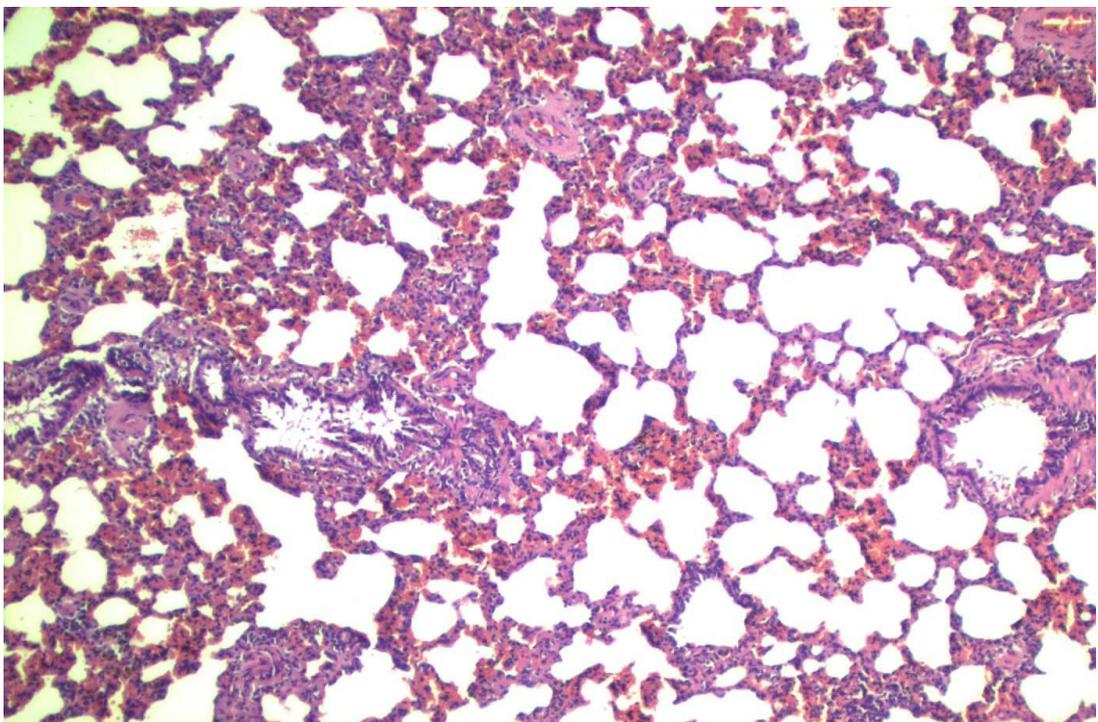


Рис. 36. Легкое крысы. Концентрация «Вимал» 0,063 мг/л. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

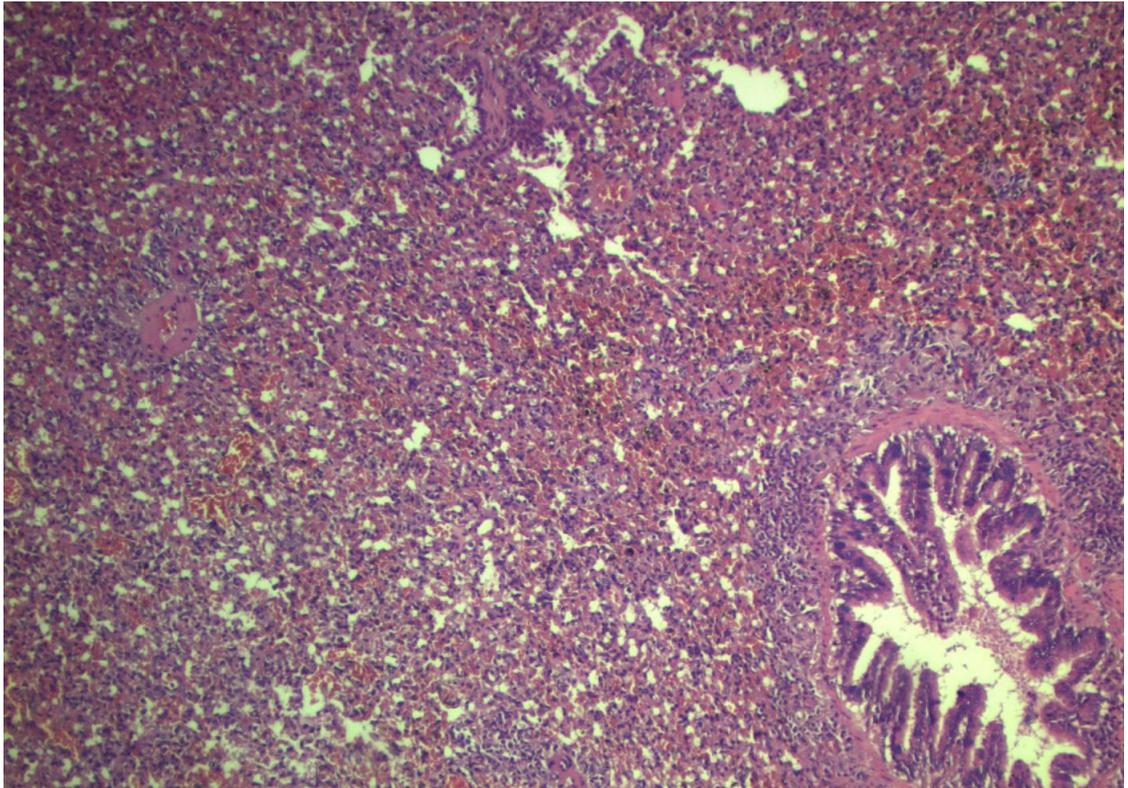


Рис.37. Легкое крысы. Концентрация «Вимал» 0,127 мг/л. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

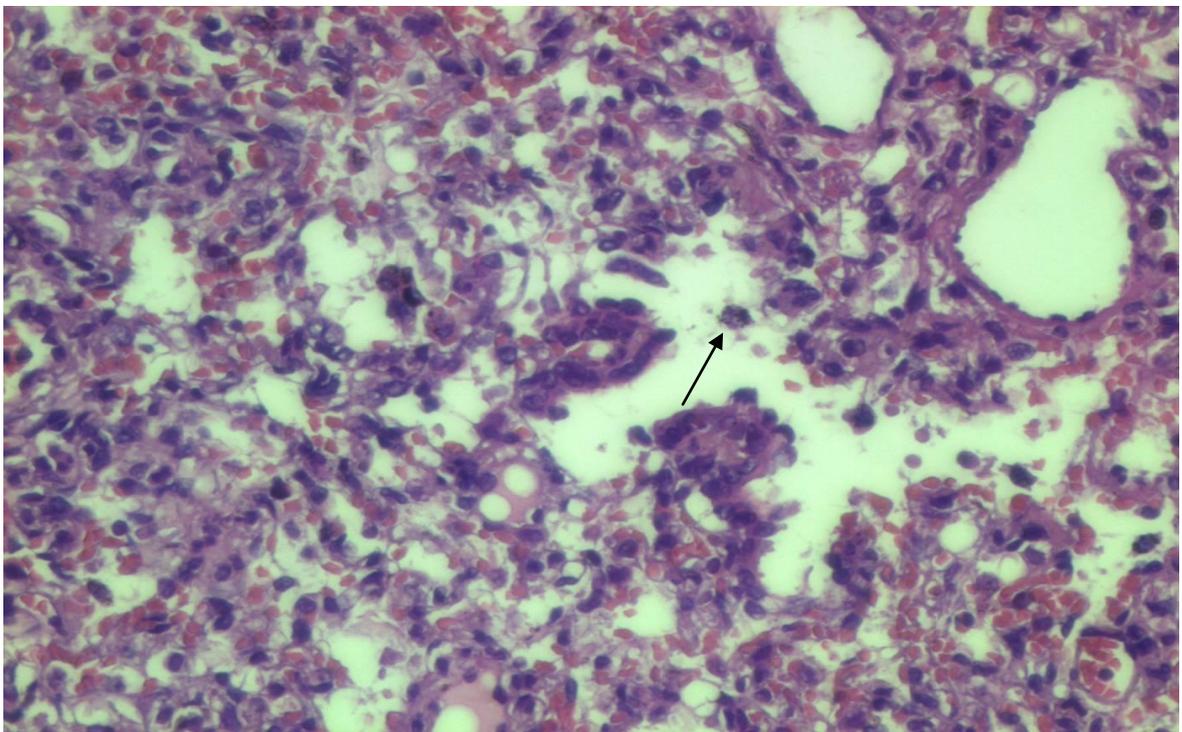


Рис.38. Легкое крысы. Концентрация «Вимал» 0,127 мг/л. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$. Гемосидерофаг.

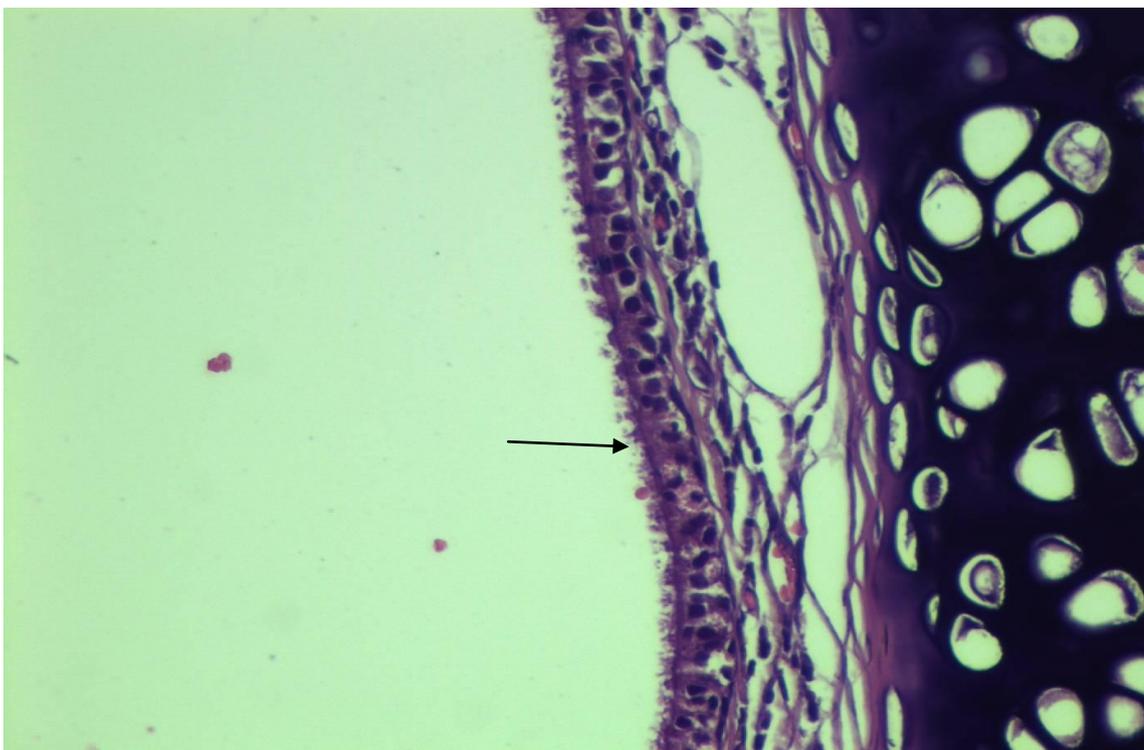


Рис.39. Трахея крысы. Концентрация «Вимал» 0,063 мг/л. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$. Многорядный мерцательный эпителий сохранен.

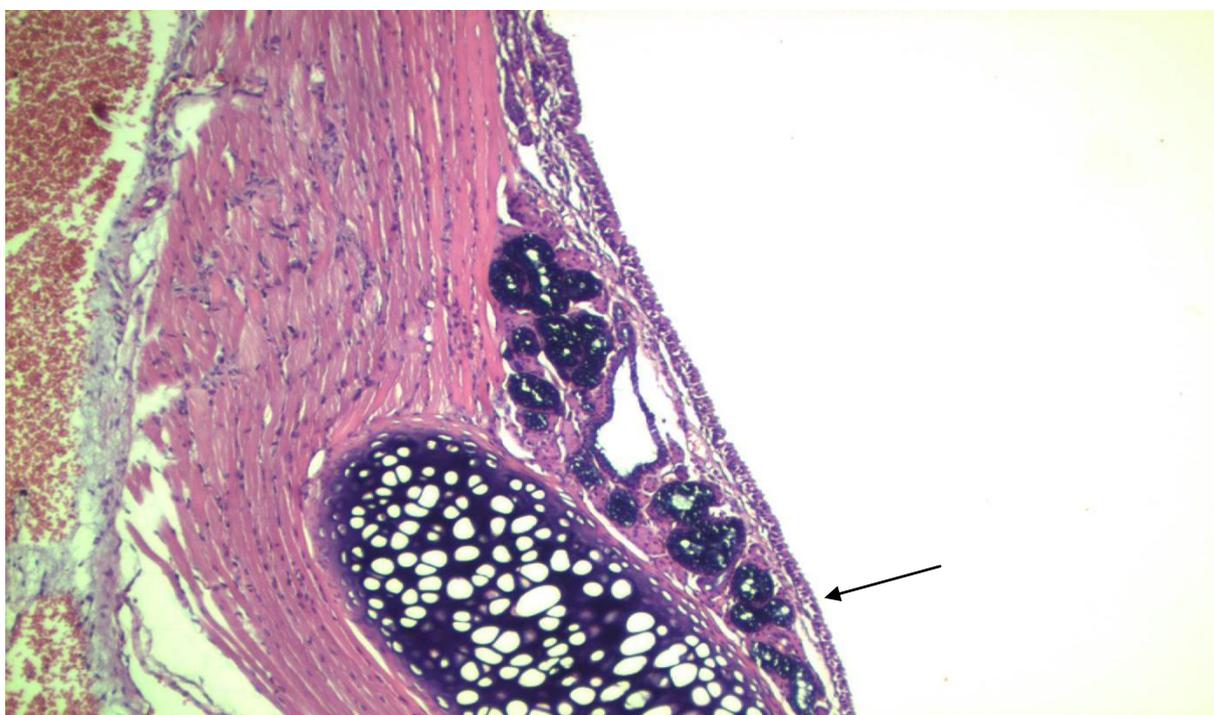


Рис.40. Трахея крысы. Концентрация «Вимал» 0,127 мг/л. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Многорядный мерцательный эпителий сохранен.

Печень. Сохранена дольчатая структура органа и ядра гепатоцитов. Пространства Диссе и межуточная ткань без изменений. Сосуды полнокровны. Структура междольковых трабекул сохранена. Капиллярная сеть умеренного кровенаполнения. Эндотелий сосудов хорошо просматривается. Отмечено типичное расположение звездчатых эндотелиоцитов (клетки Купфера) (Рисунок 41-44).

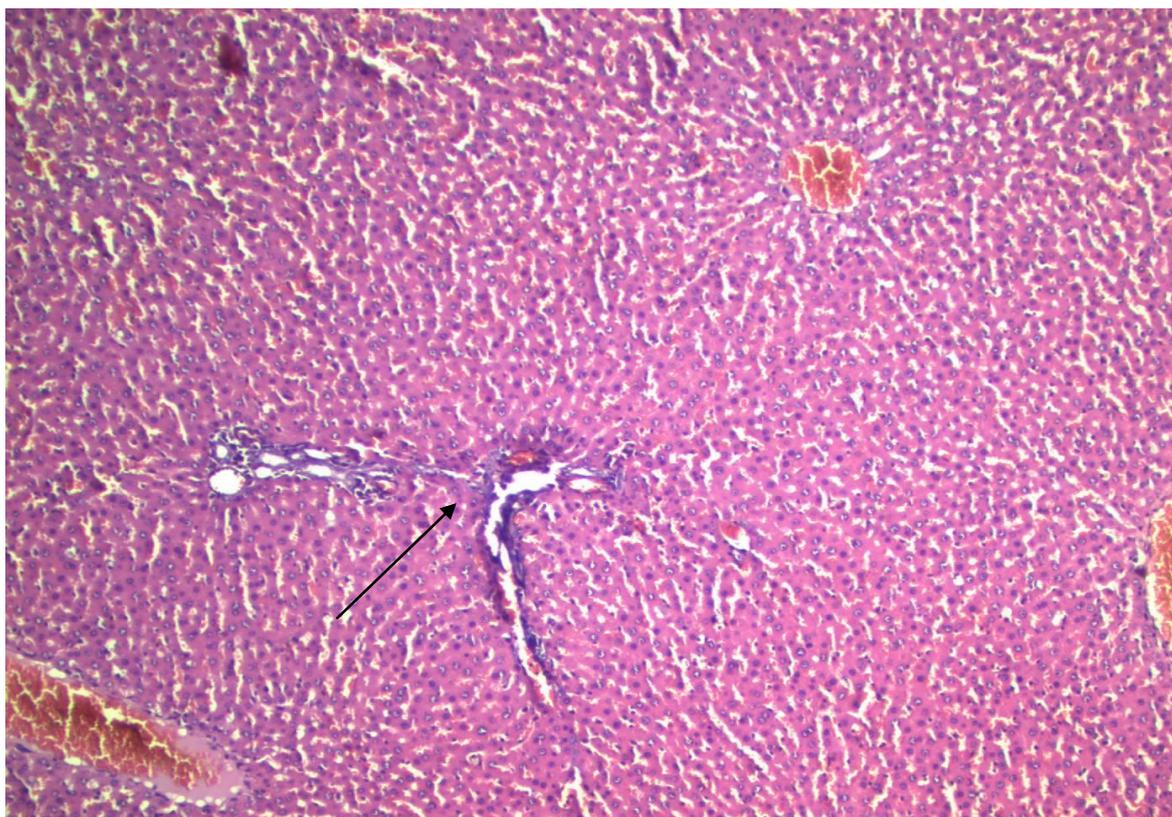


Рис.41. Печень крысы (контрольная группа). Триада. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

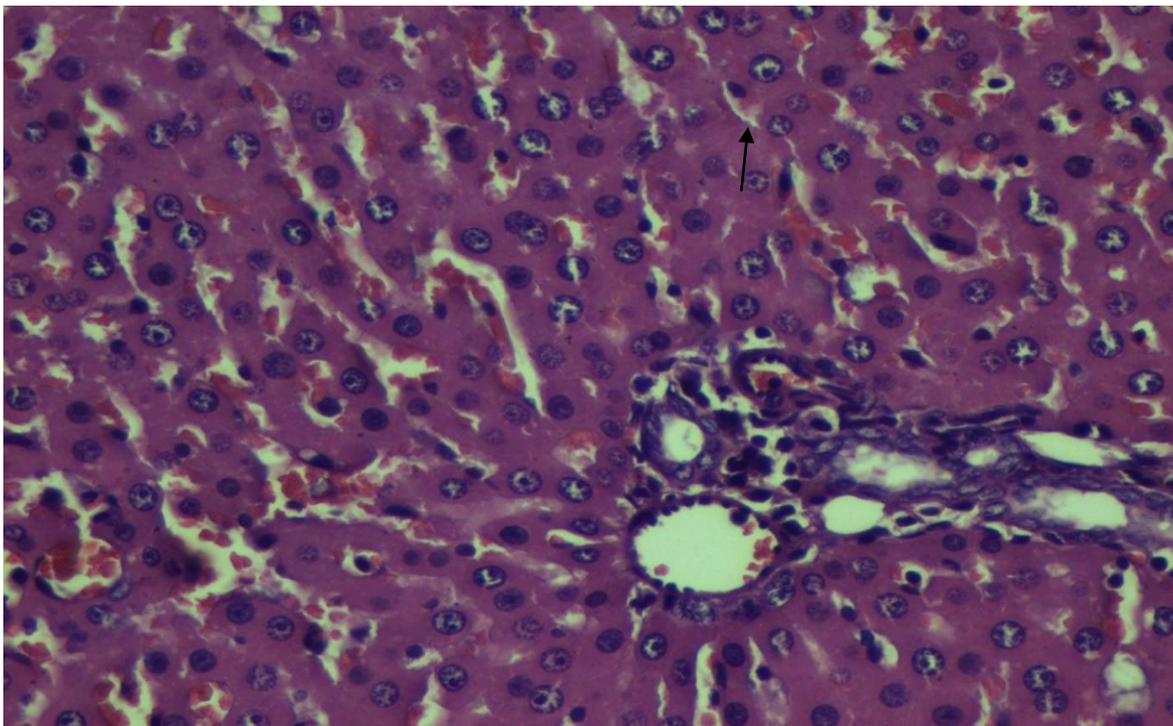


Рис.42. Печень крысы (контрольная группа). Звездчатый эндотелиоцит (клетка Купфера). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$.

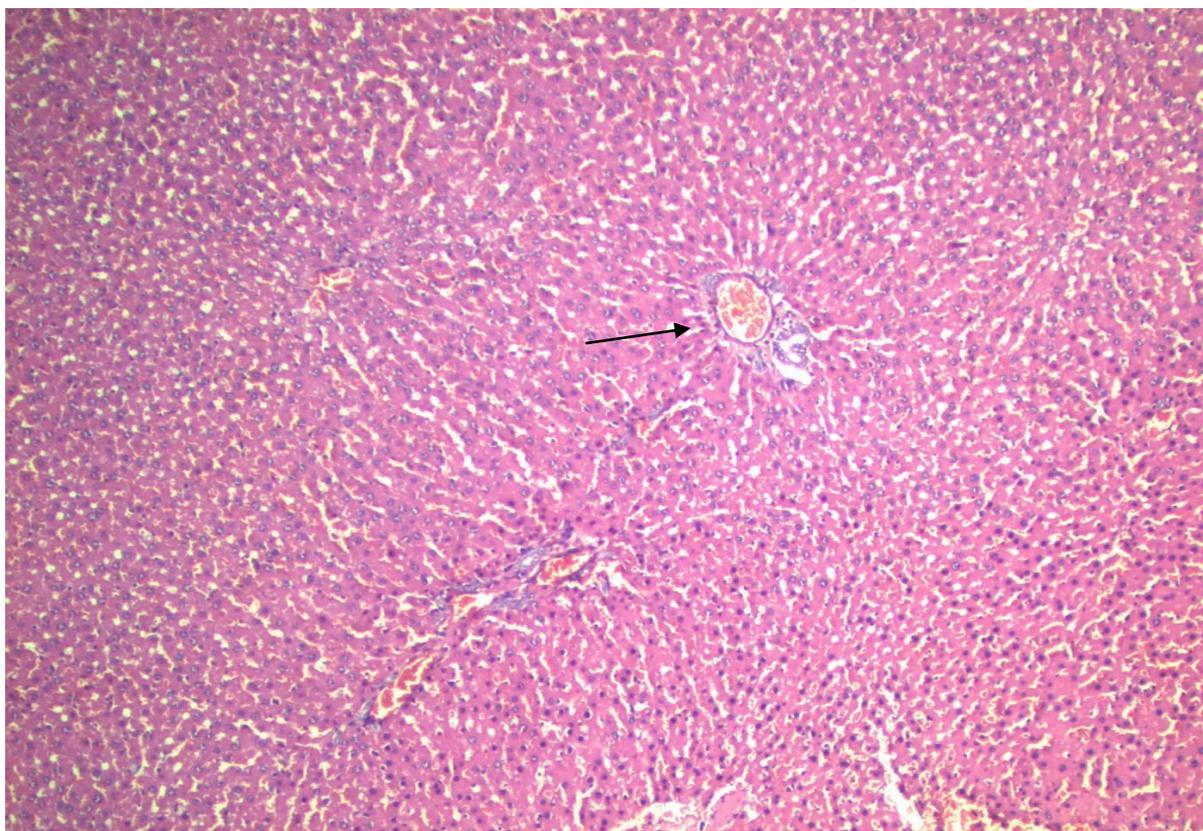


Рис.43. Печень крысы. Концентрация «Вимал» 0,063 мг/л. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Триада.

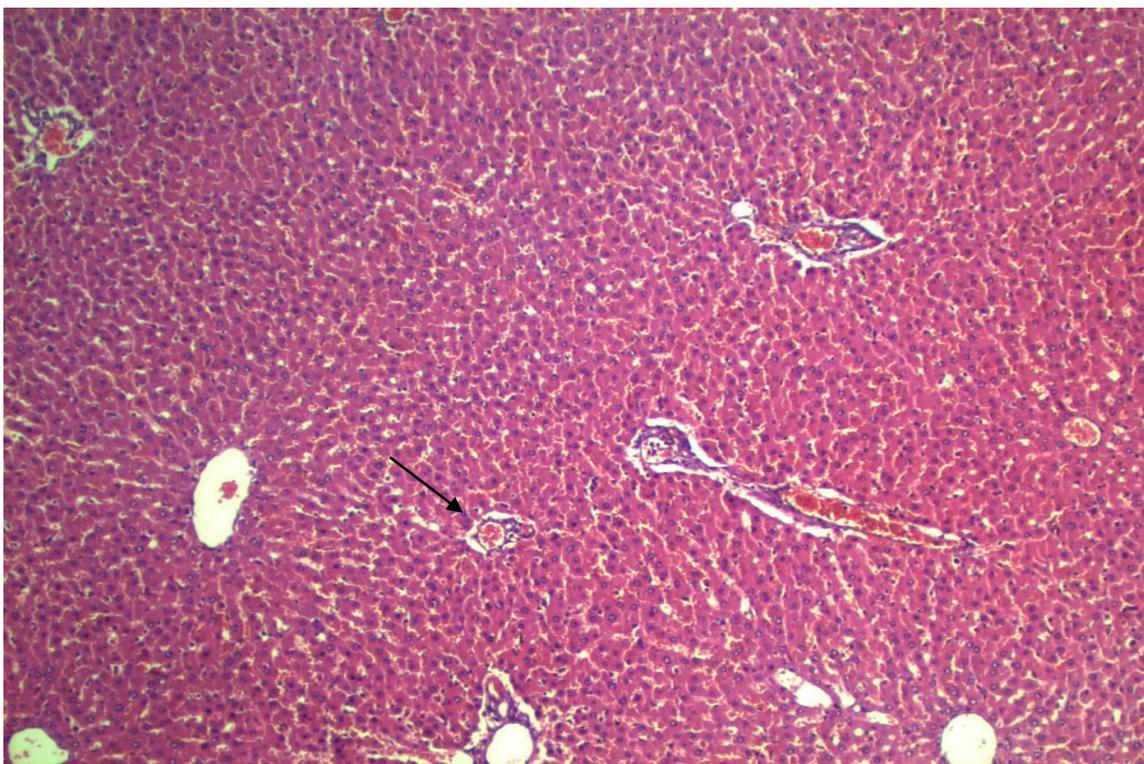


Рис.44. Печень крысы. Концентрация «Вимал» 0,127 мг/л. Триада. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

Почки. Отмечено типичное четкое деление на корковый и мозговой слои. В мозговом веществе сохраняется пирамидальное строение. Почечные каналцы и клубочки без изменений. Сохраняется кровенаполнение дуговых, терминальных, междольковых и прямых артерий. Венозная система без изменений. На границе коркового и мозгового слоев отмечается пролиферация интерстициальной ткани (Рисунок 45-47).

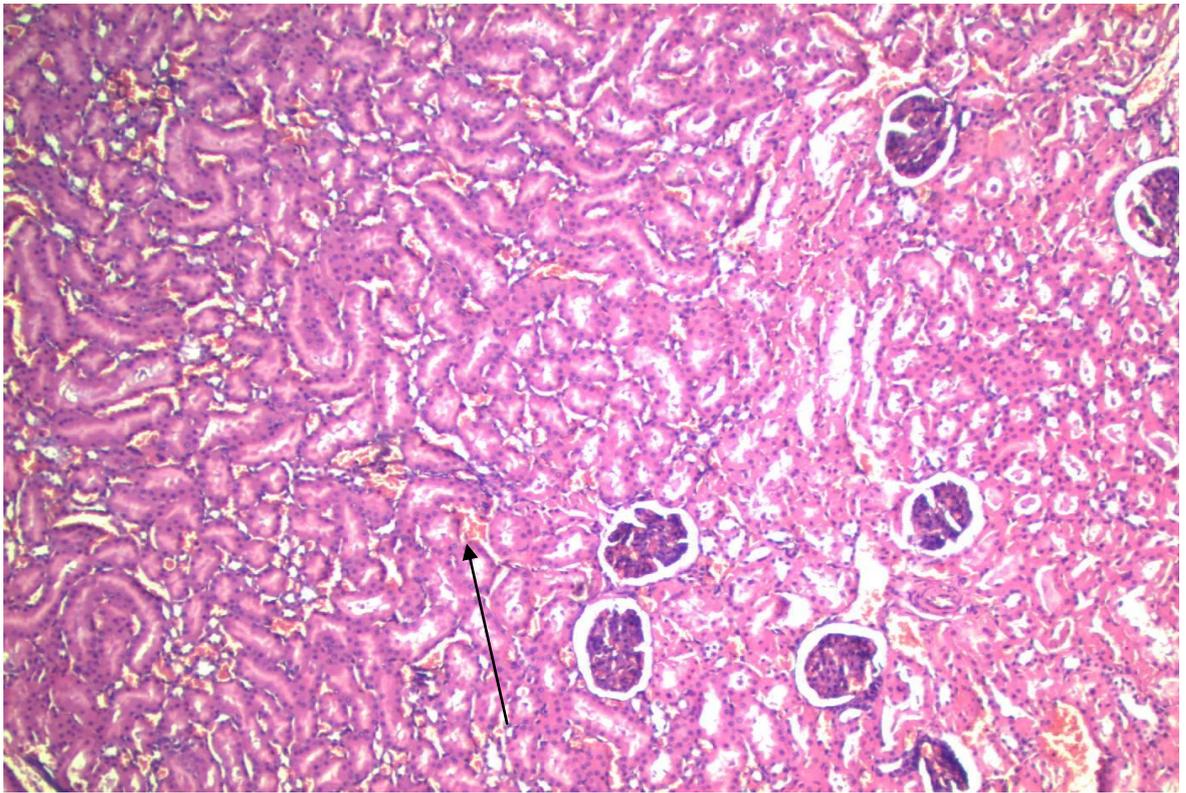


Рис.45. Почка крысы (контрольная группа). Кровеносные сосуды, участки кровоизлияний. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

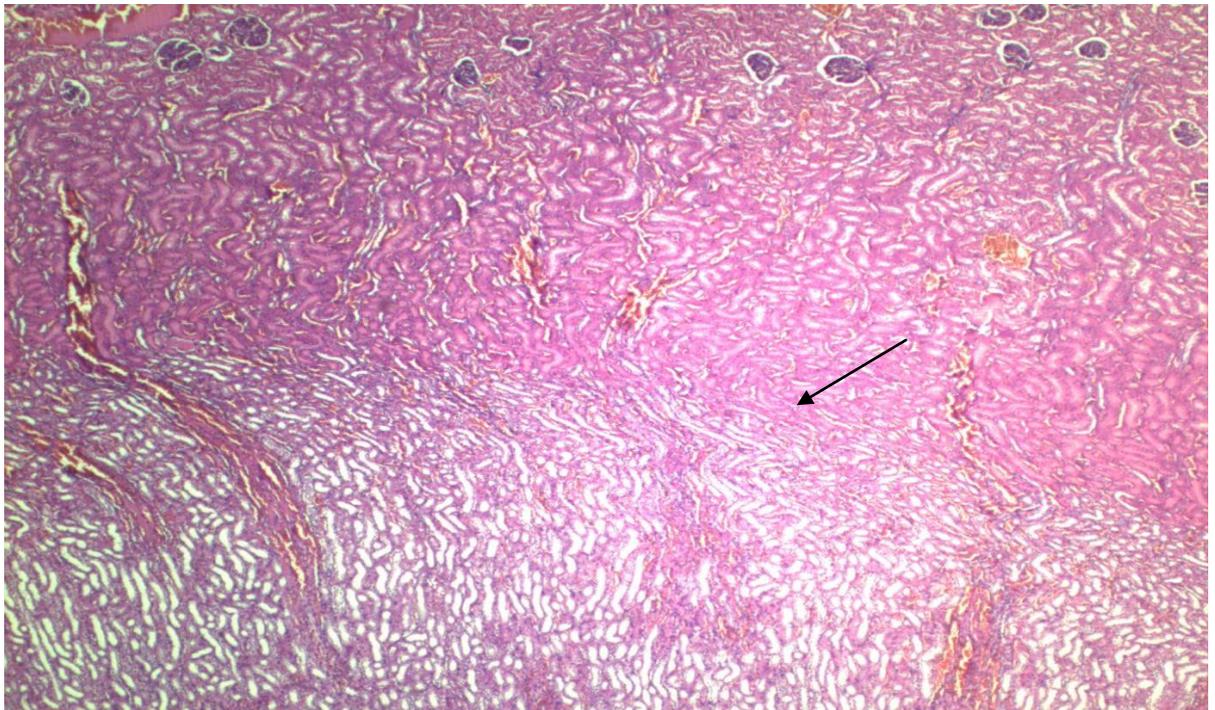


Рис.46. Почка крысы. Концентрация «Вимал» 0,063 мг/л. Граница коркового и мозгового вещества. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$.

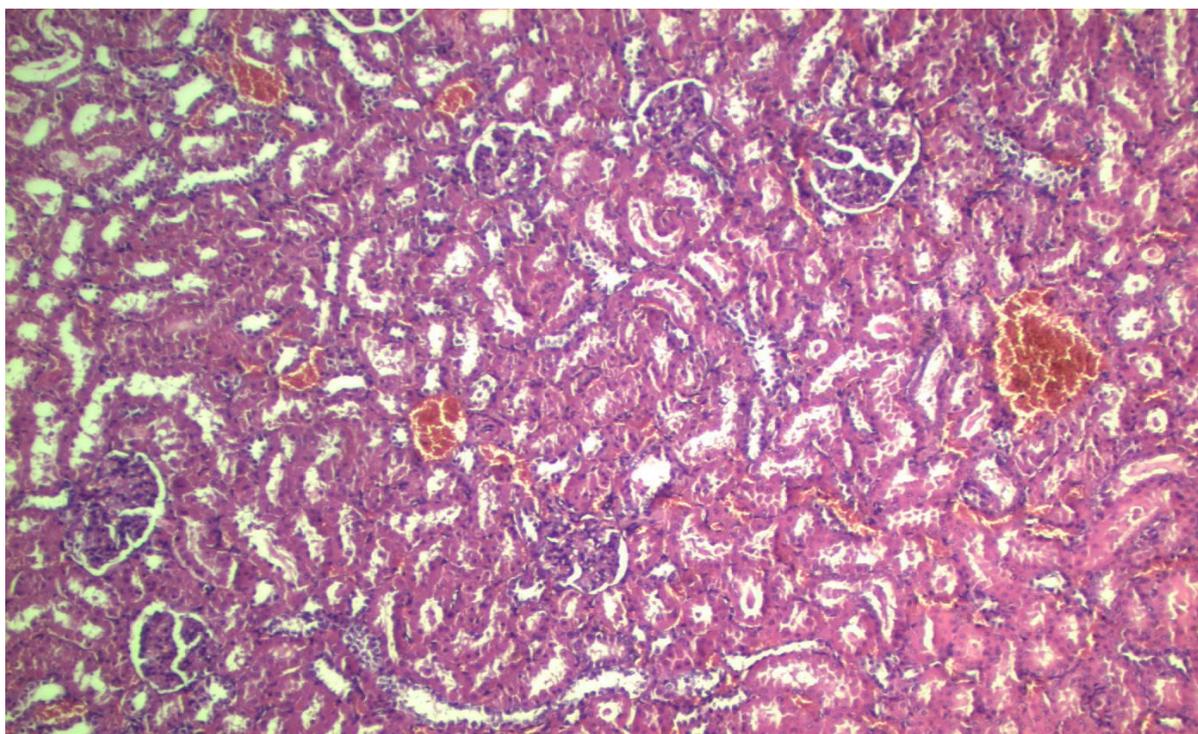


Рис.47. Почка крысы. Концентрация «Вимал» 0,127 мг/л. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

В таблице 36 представлены данные морфометрического анализа, характеризующие относительную массу внутренних органов крыс, которые получали в течение 7 дней испытуемый препарат и животных контрольной группы.

Таблица 36 - Массы органов крыс, опытных и контрольной групп, грамм
($M \pm m$, $n=6$)

орган	Контрольная группа	Опытная группа, концентрация 0,063 мг/л	Опытная группа, концентрация 0,127 мг/л
сердце	1,41 \pm 0,39	1,06 \pm 0,06	1,1 \pm 0,11
почки	1,39 \pm 0,05	1,34 \pm 0,07	1,4 \pm 0,06
Легкие, трахея	2,55 \pm 0,24	2,56 \pm 0,32	2,5 \pm 0,28
селезенка	0,61 \pm 0,03	0,59 \pm 0,06	0,4 \pm 0,07
печень	11,5 \pm 0,7	10,8 \pm 0,6	11,1 \pm 0,50

Проведенный морфометрический анализ не обнаружил отличий в относительной массе внутренних органов животных, которым вводили препарат

в двух исследованных концентрациях, от аналогичных показателей для контрольных животных.

При изучении действия шашек «Гамбей» и «Вимал» на морфофункциональное состояние крыс установлено, что препараты, вводимые в концентрациях, превышающих терапевтические, существенно не влияют на общее состояние и основные органы и системы организма.

2.8.1. Определение содержания йода в органах крыс при воздействии шашки «Вимал»

Содержание йода в тканях определяли через 22 часа после забора органов животных. В верхних дыхательных путях, легких, сердце, печени, почках и селезенке титриметрическим методом йод не обнаружен.

2.9. Выявление профилактического действия шашек «Тамбей» и «Вимал»

2.9.1. Изучение антимикробной активности шашек «Тамбей» и «Вимал»

Оценку противомикробного действия шашек проводили в затравочной камере и в помещении для выращивания телят учебного хозяйства «Липовая гора» Пермского аграрно-технологического университета. Результаты исследования противомикробной активности препаратов в модельных опытах представлены в таблице 37.

Таблица 37 - Результаты изучения противомикробного действия препаратов «Тамбей» и «Вимал» в «затравочной» камере

№ п/п	Препарат, концентрация	КОЭ/100 см ²	Подавление роста м/орг., в % к контролю
1	Контроль	3,9±1,22	
2	«Тамбей» 1 мг/л	2,8±0,79	28,21
3	«Тамбей» 2 мг/л	2±0,57	48,72*
4	«Вимал» 0,1мг/л	2,1±0,85	46,15

Примечание: * - $p \leq 0,05$

В условиях затравочной камеры при однократной обработке шашками с экспозицией 30 минут процент подавления микробной обсемененности воздуха составил под действием препарата «Вимал» в концентрации 0,1 мг/л - 46,15 %, под действием препарата «Тамбей» в концентрации 1 мг/л процент подавления - 28,21 %, а в концентрации 2 мг/л - процент подавления составил 48,72 % ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования влияния препаратов на микробную обсемененность воздуха помещений для содержания сельскохозяйственных животных представлены в таблице 38.

Таблица 38 - Действие шашек «Тамбей» и «Вимал» на микробную обсемененность воздуха помещений для содержания животных

№ п/п	Группа	Концентрация, мг/л	Время экспозиции, мин	КОЭ/100 см ²	Подавление роста м/орг., в % к контролю
1	Контроль			532,4±48,75	
	«Тамбей»	1 мг/л	30	518,0±37,61	2,7
2	Контроль			339,2±18,05	
	«Тамбей»	1 мг/л	120	287,3±12,87	15,3 *
3	Контроль			386,4±17,71	
	«Вимал»	0,1 мг/л	30	444±15,23	0

Примечание: * $p \leq 0,05$

Установлено, что антимикробную активность проявила шашка «Тамбей» в концентрации 1 мг/л при экспозиции 120 минут ($p=0,03$), термовозгонная шашка «Вимал» не проявила активность при 30 - минутной экспозиции в концентрации 0,1 мг/л. Результаты исследования противомикробного действия шашки «Тамбей» при 120-минутной экспозиции представлены на рисунке 48.

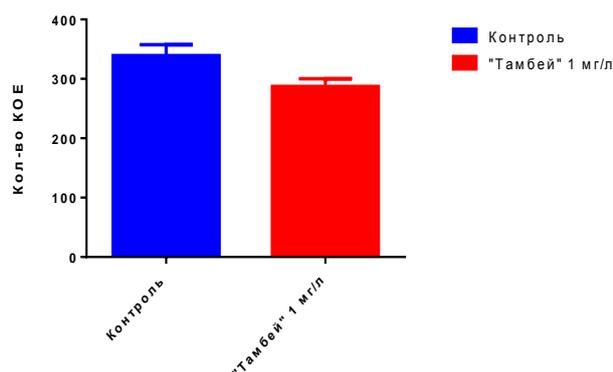


Рис.48. Антимикробное действие шашки «Тамбей» в концентрации 1 мг/л при 120- минутной экспозиции в сравнении с контролем

2.9.2. Изучение противогрибкового действия шашек «Тамбей» и «Вимал»

Изучение противогрибкового действия шашек «Тамбей» и «Вимал» проводили в модельных опытах. В помещении для содержания телят были отобраны смывы со стен для идентификации, выделения и культивирования грибов с целью изучения фунгицидной активности шашек «Тамбей» и «Вимал». Для оценки фунгицидного действия препаратов были отобраны и выделены 4 вида возбудителей: *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium cyclopium*, *Mucor spp.* и *Candida albicans*. Полученные данные обработаны с помощью статистической программы «Statistica 6.1». Результаты противогрибкового действия шашки «Тамбей» представлены в таблице 39.

Таблица 39 - Результаты исследования фунгицидного действия шашки «Тамбей», время экспозиции 120 минут ($M \pm m$)

Вид поверхности	<i>Aspergillus fumigatus</i> (КОЕ/100см ²)	% обеззараживания	<i>Penicillium cyclopium</i> (КОЕ/100см ²)	% обеззараживания	<i>Mucor spp.</i> (КОЕ/100см ²)	% обеззараживания
Кафель	9200,0 ± 23,0	47,7*	9300,0 ± 40,0	47,2*	14100,0 ± 91,0	19,9*
Контроль:	17600,0 ± 55,0		17 600,0 ± 55,0		17600,0 ± 55,0	
Железо	9500,0 ± 43,0	50,3*	9650,0 ± 40,0	49,4*	16300,0 ± 39,0	14,5*
Контроль:	19 100,0 ± 93,0		19 100,0 ± 93,0		19 100,0 ± 93,0	
Дерево	17250,0 ± 71,0	35,3*	17600 ± 73,0	34,0*	23500,0 ± 87,5	11,8*
Контроль:	26 650,0 ± 50,0		26 650,0 ± 150,0		26 650,0 ± 50,0	

Примечание: * $p \leq 0,05$

Действие шашки «Тамбей» при 120 - минутной экспозиции привело к обеззараживанию поверхностей из кафеля и железа, контаминированных спорами плесневых грибов *Aspergillus fumigates* и *Penicillium cyclopium* на 47,7%,

47,2%, 50,3% и 49,4% соответственно, поверхности из дерева были обеззаражены на 35,3 и 34,0 %.

Плесневые грибы рода *Mucor* spp. оказались более устойчивые к действию шашки «Тамбей» на всех видах поверхностей. Процент обеззараживания составил от 11,82 до 19,88 %.

Проведены исследования шашки «Вимал» на фунгицидную активность в отношении дрожжевых и плесневых грибов. Полученные данные обработаны с помощью статистической программы «Statistica 6.1». Результаты исследования фунгицидного действия термовозгонной шашки «Вимал» представлены в таблице 40.

Таблица 40 - Результаты исследования фунгицидного действия шашки «Вимал», время экспозиции 120 минут (M±m)

Вид поверхности	Плесневые грибы				Дрожжевые грибы	
	<i>Aspergillus fumigatus</i> (КОЕ/100см ²)	% обеззараживания	<i>Penicillium cycloporium</i> (КОЕ/100см ²)	% обеззараживания	<i>Candida albicans</i> (КОЕ/100см ²)	% обеззараживания
Кафель	0	100*	0	100*	0	100*
Контроль:	19 650,0 ±120,0		19 650,0 ± 120,0		22 700±78,0	
Железо	1,25 ± 0,8	99,99*	0	100*	0	100*
Контроль:	20 300,0 ± 40,0		20 300,0 ± 140,0		21 500,0±85,0	
Дерево	18,75 ±1,7	99,92*	1,5 ± 1,3	99,99*	0	100*
Контроль:	25 500,0 ± 85,0		25 500,0 ± 85,0		26 600,0±110,0	

Примечание: * p≤0,05

КОЕ – колониобразующая единица.

100% обеззараживание поверхностей из кафеля отмечено при контаминации плесневыми грибами *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium cycloporium* и дрожжевыми грибами *Candida albicans*, 100% гибель грибов *Penicillium cycloporium* и *Candida albicans* выявлена на поверхностях из железа, обеззараживание поверхностей, контаминированных *Aspergillus fumigatus*, составила 99,99%. Поверхности из

дерева, инфицированные грибами *Penicillium cyclospium* и *Candida albicans*, были обеззаражены на 99,99 и 100% соответственно, а поверхности, контаминированные *Aspergillus fumigatus*, обеззаражены на 99,92%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе изучалось морфофункциональное состояние лабораторных животных и телят при применении ветеринарных препаратов – шашек на основе термовозгонной смеси, с различными действующими веществами - кристаллическим йодом (шашка «Вимал») и пихтовым маслом (шашка «Тамбей»). Обе шашки предназначены для лечения и профилактики респираторных заболеваний сельскохозяйственных животных и птиц.

При изучении морфофункционального состояния лабораторных животных при применении шашек «Тамбей» и «Вимал» установлено, что длительное введение животным шашек в повышенных концентрациях (шашки «Тамбей» в концентрации 2 мг/л и 10 мг/л и «Вимал» в концентрации 0,063 мг/л и 0,127 мг/л) не изменило общее состояние животных, существенно не повлияло на морфологический и биохимический состав крови, мочи лабораторных животных. Некоторое снижение количества тромбоцитов в крови крыс опытной группы по сравнению с контрольной при применении шашки «Тамбей», не выходящее за рамки физиологической нормы для белых крыс, мы расцениваем как симптоматическое. Наблюдаемая статистически достоверная разница уровня глюкозы ($5,1 \pm 0,11$ в контрольной группе, $6,0 \pm 0,22$ и $6,3 \pm 0,21$ в опытных), общего белка ($64,2 \pm 1,95$ в контрольной группе, $88,2 \pm 7,85$ и $86,5 \pm 7,35$ в опытных), мочевины ($2,4 \pm 0,43$ в контрольной группе, $4,9 \pm 0,40$ и $4,2 \pm 0,38$ в опытных) и креатинина ($58,0 \pm 1,05$ в контрольной группе и $84,1 \pm 8,36$ в опытной) в крови животных мы связываем с изменением метаболизма гепатоцитов. Механизм действия обусловлен антиоксидантными свойствами пихтового масла, изучение которых требует дальнейших исследований.

Повышение количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита в группах животных, получавших шашку «Вимал» в концентрациях 0,063 и 0,127 мг/л, в сравнении с контрольной группой мы связываем с усилением обменных процессов в организме, в том числе эритропоэза. Изменения в лейкоцитарной формуле крови крыс опытных групп при применении шашки «Вимал» произошли вследствие токсического действия йода в повышенных концентрациях на костный

мозг, что привело к угнетению иммунной системы организма, которое проявляется повышением содержания лимфоцитов в крови и уменьшением макрофагальной реакции.

Поскольку препараты при возгонке образуют дымовые аэрозоли, в состав которых входит оксид углерода (II), образующий карбоксигемоглобин, влияющий в значительной мере на снабжение кислородом тканей мозга (П.Г.Толкач, В.А. Башарин, Т.С. Соловьёва, Д.Р. Слуцкая, 2016), было изучено влияние препаратов на функциональное состояние центральной нервной системы животных. Установлено, что препарат «Тамбей» в опытах на крысах оказывает влияние на двигательную активность, обладает анксиолитическим и транквилизирующим действием, в отличие от препарата «Вимал», действие которого на центральную нервную систему крыс не выявлено. Анксиолитическое действие препарата «Тамбей» обусловлено действующим веществом (пихтовое масло), содержащим такие компоненты, как – альфа пинен, камфен, лимонен (С. Dobetsberger, G. Buchbauer, 2011; T. Satou, M. Matsuura, M. Takahashi, T. Umezu, S. Hayashi, K. Sadamoto, K. Koike, 2011).

Анксиолитическое действие шашки «Тамбей» мы связываем с влиянием действующего вещества – пихтового масла - на мозговой кровоток, а также его антиоксидантными свойствами (J.L. Mau, G.R. Chao, K.T. Wu, 2001; M. A.Saleh, S. Clark, B. Woodard, S.A. Deolu-Sobogun, 2010; C. B. Faturi, J. R. Leite, P. B. Alves, A. C. Canton, F. Teixeira-Silva, 2010). Анксиолитический эффект термовозгонной шашки «Тамбей» на животных установлен впервые и позволяет использовать шашку в ветеринарной практике вместо транквилизирующих препаратов, используемых для лечения людей, с целью снижения стресса у продуктивных животных при доении, перегруппировках и т.п. (О.В. Решетникова, 2016).

Изучение динамики клинического статуса и морфологического состава крови телят, больных острым бронхитом при лечении шашкой «Тамбей» показало, что шашка, обладая относительно небольшим антимикробным и противогрибковым действием, в то же время демонстрирует значительное терапевтическое действие на животных с недостаточно изученным механизмом действия, которое, на наш

взгляд, связано с иммуномодулирующим, антигипоксическим и антиоксидантным действием терпеноидов, входящих в состав действующего вещества шашки.

Установлено незначительное раздражающее действие препарата «Тамбей» на верхние дыхательные пути животных, проявляющееся изменениями стенки трахеи в виде десквамации мерцательного эпителия, лимфоидной инфильтрации стенок трахеи. В ткани легких отмечено венозное полнокровие и гиперплазия лимфатических структур, что не является препятствием для использования его в ветеринарной практике. При применении шашки «Вимал» раздражающего действия на верхние дыхательные пути не установлено. Токсичность (CL_{50}) термовозгонной шашки «Тамбей» с действующим веществом пихтовое масло и шашки «Вимал» с действующим веществом кристаллический йод составляет $73,2 \pm 5,3$ мг/л и $1,3 \pm 0,1$ мг/л соответственно при экспозиции 30 минут. Картина гибели животных при изучении токсичности обоих препаратов аналогична картине отравления оксидом углерода (ярко-розовая окраска слизистых оболочек, выраженное трупное окоченение, не свернувшаяся кровь) (Богомолова, 2007). При применении шашки «Вимал» увеличения содержания йода в тканях не установлено.

Для понимания механизма терапевтического действия были проведены опыты по изучению антигипоксических свойств термовозгонной шашки «Тамбей». Установлено значительное антигипоксическое действие термовозгонной шашки, обусловленное содержащимся действующим веществом – пихтовым маслом. Так как гипоксия сопровождается острыми респираторными заболеваниями (В.Н. Квятковский, 1976), то применение препаратов с антигипоксическими свойствами, возможно, обуславливает улучшение состояния больных острыми респираторными заболеваниями животных. Помимо антигипоксических и связанных с ними антиоксидантных свойств компонента термовозгонной шашки «Тамбей» - пихтового масла, свой вклад в улучшение состояния животных при острых респираторных заболеваниях вносят такие свойства пихтового масла, как противовоспалительное (А.Н. Плеханов, Е.К. Очирова, 2007), связанное с воздействием масла на факторы, поддерживающие воспаление (W. J. Yoon, S. S.

Kim, T. H. Oh, N. H. Lee, C. G. Hyun, 2009; M. G. Miguel, 2010), и иммуномодулирующее. Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие масла связано в основном с его воздействием на систему цитокинов (N.T. Dung, V.K. Bajrai, J.I. Yoon, S.C. Kang, 2009). Происходит уменьшение выработки провоспалительных цитокинов (IL-6, PGE₂, TNF- α , IL-1, IL-2) и увеличение противовоспалительных (IL-4, IL-10), тем самым обеспечивается взаимодействие иммунной, эндокринной и нервной систем в ответ на патологические воздействия (F. Caldefie-Chezet, C. Fusillier, T. Jarde, H. Laroye, M. Damez, M. P.Vasson, J. Guillot, 2006).

У шашки «Вимал» выявлено наличие антигипоксических свойств, 30-минутная экспозиция шашки привела к увеличению продолжительности жизни животных в модели гипоксической гипоксии с гиперкапнией. Данный вид активности препарата установлен впервые и связан с усилением метаболизма под действием йода и увеличением кислородной емкости крови.

В.Н.Квятковский (1976) указывает на угнетение функции щитовидной железы при гипоксиях в случае тяжелого течения острых и хронических пневмоний. Антигипоксические свойства препарата, имеющего в качестве действующего вещества молекулярный йод, связаны с действием йода на щитовидную железу, вырабатывающую гормоны, влияющие на все виды обмена веществ в тканях организма животных.

При изучении микробной обсемененности воздуха установлено, что в модельных опытах в затравочной камере препарат «Вимал» в концентрации 0,1 мг/л снизил микробную обсемененность воздуха на 46 %, препарат «Тамбей» в концентрации 1 мг/л снизил микробную обсемененность воздуха на 28,4 % и в концентрации 2 мг/л статистически достоверно снизил микробную обсемененность воздуха на 48,8 % ($p \leq 0,05$).

Опыты в коровнике подтвердили полученные в затравочной камере результаты. Умеренное дезинфицирующее действие шашки с йодом на микрофлору воздуха помещений объясняется свойствами йода, он имеет более высокую молекулярную массу, быстро оседает на поверхностях. Действующее

вещество шашки «Тамбей» - пихтовое масло - имеет более низкую концентрацию действующего вещества в воздухе помещений и меньшую скорость оседания на поверхности, при возгонке обладает существенным действием на микрофлору воздуха. Полученные другими исследователями (Д.Г. Готовский, А.А. Карташова, Е.А. Карпенко, В.Б. Голубчиков, 2011) результаты более выраженного влияния на микробную обсемененность воздуха препаратов, содержащих в качестве действующего вещества йод – «Диксам», «МК-ЙОД», возможно связано с использованием в термовозгонной основе этих препаратов других вспомогательных веществ, что, по-видимому, обеспечивает более полное распределение действующего вещества в воздухе помещений для содержания животных и как следствие, выраженное антимикробное действие.

Фунгицидное действие препаратов на грибковую флору показало наибольшую эффективность термовозгонной шашки «Вимал» на плесневые грибы *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium cyclospium* и дрожжевые грибы *Candida albicans* с результатом 99,8 - 100 % подавления роста, что согласуется с данными о выраженных фунгицидных свойствах йода (В.Я. Никитин, Н.Х. Кучерук, П.И. Кузьменко, В.В. Винников, 1999; А.Х. Шантыз, П.В. Мирошниченко, Д.Д. Хайруллин, 2014). Фунгицидное действие термовозгонной шашки «Тамбей» вызывает подавление роста грибов в интервале 11,92-50,3 %. Механизмы действия пихтового масла и йода в отношении грибов и микроорганизмов различны. Механизм действия йода связан с его влиянием на белковые структуры клеток микроорганизмов и грибов, включающие аминокислоты цистеин и метионин, а также его воздействием на липиды и липопротеиды клеточных мембран (W. C. Kruse, 1970; S. L. Chang, 1971; K. Apostolov, 1980). Механизм действия пихтового масла мало изучен, действие эфирных масел связывают с его дестабилизирующим действием на липиды клеточных мембран микроорганизмов, сопровождающееся уменьшением количества ненасыщенных жирных кислот, у *E.coli*, *S.aureus*, *S. ententerica*, *P. fluorescens*, и *B. thermosphacta*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus flavus*, *Micrococcus luteus* (R. Di Pasqua, G. Betts, N. Hoskins, M. Edwards, D. Ercolini, G. Mauriello, 2007; R. K. Joshi, 2013).

Исследование противомикробных и фунгицидных свойств препаратов термовозгонной шашки «Вимал» и термовозгонной шашки «Тамбей» позволяет выбрать наиболее эффективную схему лечения и профилактики респираторных заболеваний животных этими препаратами, исходя из особенностей влияния на грибковую и микробную флору коровников, микробной и грибковой обсемененности помещений, этиологии заболевания и механизмов действия препаратов.

Проведенные исследования показали, что термовозгонная шашка «Тамбей» и термовозгонная шашка «Вимал» эффективны для лечения и профилактики острых респираторных заболеваний сельскохозяйственных животных.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено действие шашки «Тамбей» на морфологический состав крови крыс при применении в концентрациях 2 и 10 мг/л, при этом количество тромбоцитов составило $313,3 \pm 19,5$ в контрольной группе и $265,0 \pm 10,1$ и $260,0 \pm 12,6 \times 10^9$ /л в опытных группах. Снижение количества тромбоцитов в опытных группах по сравнению с контрольной расцениваем как симптоматическое.
2. При применении шашки «Вимал» в концентрациях 0,063 и 0,127 мг/л количество эритроцитов составило $6,7 \pm 0,4$ в контрольной группе и $7,9 \pm 0,2 \times 10^{12}$ в опытных группах. Количество гемоглобина в контрольной группе составило $128,8 \pm 0,8$ г/л, $138,0 \pm 1,9$ и $137,2 \pm 4,2$ г/л в опытных группах. Гематокрит в опытных группах был выше, чем в контрольной - $43,8 \pm 1,1$, $43,8 \pm 0,8$ и $36,5 \pm 1,7$ % соответственно. Этот эффект связываем с улучшением обменных процессов в организме, в том числе эритропоэза.
3. Выявлено действие шашки «Тамбей» на биохимические показатели крови крыс. В опытных и контрольной группах уровень глюкозы составил $6,0 \pm 0,22$, $6,3 \pm 0,21$ и $5,1 \pm 0,11$ ммоль/л соответственно. В контрольной группе уровень общего белка составил $64,2 \pm 1,95$ г/л, у животных, опытных групп уровень общего белка составил $88,2 \pm 7,85$ и $86,5 \pm 7,35$ г/л. Уровень мочевины в крови животных опытных групп составил $4,9 \pm 0,40$ ммоль/л и $4,2 \pm 0,38$ ммоль/л, статистически достоверно увеличился в сравнении с животными контрольной группы ($2,4 \pm 0,43$ ммоль/л). Уровень креатинина в крови животных опытной группы под действием препарата в концентрации 2 мг/л увеличился по сравнению с контрольной группой и составил $84,1 \pm 8,36$ мкмоль/л. Изменение биохимических показателей крови под действием шашки «Тамбей» связано с изменением метаболизма гепатоцитов.
4. Шашка «Тамбей» в терапевтической концентрации оказывает положительное влияние на динамику клинического статуса и

морфологическую картину крови телят, больных острым бронхитом. При применении шашки «Тамбей» у телят с острым бронхитом произошло улучшение состояния здоровья. Скорость оседания эритроцитов в контрольной группе телят через 7 дней наблюдения увеличилась с $6,0 \pm 0,7$ до $8,33$ мм/24 часа, в группе телят опытной группы не изменилось.

5. Выявлено незначительное раздражающее действие шашки «Тамбей» на верхние дыхательные пути лабораторных животных в виде десквамации мерцательного эпителия трахеи, гиперплазии лимфоидных структур легких. При применении шашки «Вимал» раздражающего действия на верхние дыхательные пути не выявлено.
6. Установлено анксиолитическое действие шашки «Тамбей». Шашка «Вимал» на функциональное состояние нервной системы лабораторных животных не повлияла.
7. Шашка «Тамбей» в концентрации 1 мг/л обладает выраженными антигипоксическими свойствами, процент прироста времени жизни животных составил 66,8% по сравнению с контролем. Антигипоксические свойства шашки «Вимал» в дозе 0,1 мг/л минимальны, процент прироста составил 14,9%.
8. Выявлен профилактический эффект от применения шашек, установлено их противомикробное и фунгицидное действие. Шашка «Тамбей» обладает относительно невысокой противомикробной (процент подавления роста микроорганизмов составил от 2,7 до 15,3%) и фунгицидной активностью (процент подавления роста грибов составил от 11,8 до 50,3%). Термовозгонная шашка «Вимал» обладает выраженной фунгицидной активностью, процент подавления плесневых грибов составляет 99,92–100%, дрожжевых грибов *Candida albicans* - 100%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Термовозгонные шашки «Тамбей» и «Вимал» внедрены в практическое животноводство. Для лечения заболеваний верхних дыхательных путей шашку «Тамбей» следует использовать в концентрации 1 мг/л, для профилактики в концентрации 0.5 мг/л, с экспозицией 30 минут. Время обработки шашкой «Тамбей» можно увеличивать при необходимости. Шашку «Вимал» лечения заболеваний верхних дыхательных путей следует использовать в концентрации 0,1 мг/л. На основе термовозгонной смеси возможна разработка препаратов для ветеринарии с другими действующими веществами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, О.А. Клиническая эффективность йодиола / О.А. Абдуллаев, А.В. Сергиенко, М.Н. Ивашев // Международный журнал экспериментального образования. - 2015. - №3. - С.47-48.
2. Архипченко, Н.А. Микробиологическая характеристика контаминантной микрофлоры помещений птичника при обработке изделиями ГААС / Н.А. Архипченко // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2009. – № 11. - С. 69-70.
3. Аргунов, М.Н. Ветеринарная токсикология с основами экологии / М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама, М.И. Редкий, С.В. Середя, С.В. Шабунин. - М., 2005, 489 с.
4. Банников, В.Н. Применение дезинфектанта вироцида в птицеводстве / В.Н. Банников // Ветеринария. – 2007. – № 3. – С. 18-19.
5. Батраков, А.Я Профилактика и лечение массовых незаразных болезней у крупного рогатого скота / А.Я. Батраков, Т.К. Донская, С.В. Винникова, О.А. Ришко // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2015. - №4. – С. 118-121.
6. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта /М.Л. Беленький. - 2-е изд., перераб. и доп. — Ленинград: Медгиз, 1963. — 146 с.
7. Бессарабов, Б.Ф. Аэрозольная обработка - надёжная защита птицы от болезней / Б.Ф. Бессарабов, В.Ю. Полянинов // Птицеводство. - 2006. - № 3. - С. 34-36.
8. Бессарабов, Б.Ф. Аэрозоли лекарственных и дезинфицирующих средств для профилактики инфекционных болезней / Б.Ф. Бессарабов, В.Ю. Полянинов // Ветеринария. - 2006. - № 1 - С. 11-14.
9. Благосклонная, Я.В. Заболевания щитовидной железы / Я.В. Благосклонная, А.Ю. Бабенко, Е.И. Красильникова. - СПб.: Невский проспект, 2002. - 128 с.

10. Богомолова, И.Н. Патоморфологические изменения внутренних органов при острых отравлениях монооксидом углерода / И.Н. Богомолова // Проблемы экспертизы в медицине. – 2007. – № 1. – С. 26–30.
11. Боченин, Ю.И. Аэрозоли в профилактике инфекционных заболеваний сельскохозяйственных животных / Ю.И. Боченин и др. / Ветеринарный консультант. - 2004. - №23-24. - С. 10-18.
12. Быков В. Новая комплексная технология дезинфекции / В. Быков и др. // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2009. – № 11. - С. 66-68.
13. Быкова, Л.П. Противогрибковая активность / Л.П.Быкова, О.А.Седельникова, Ю.В.Корначева и др. // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). - 2013. - №1.
14. Буренина, И.А. Основные методологические принципы применения ароматерапии в восстановительном лечении / И.А. Буренина // Вестник современной клинической медицины. – 2009. - Т. 2, вып.2. – С.40-50.
15. Бурова, О.А. Применение ГААС-45 в системе противозооотических мероприятий при микстинфекциях новорожденных телят / О.А. Бурова, А.А. Блохин, В.В. Исаев // Материалы VIII международной научно-практической конференции "Аграрная наука – сельскому хозяйству". - Барнаул, 2013. –С. 361-366.
16. Велданова, М.В. Йод – знакомый и незнакомый / М.В. Велданова, А.В. Скальный. – М.: КМК, 2001. – 112 с.
17. Величко, М.Г. Физиология дыхания / М.Г. Величко. – Гродно, 2012. – 40 с.
18. Великанов, В.И. Патоморфология бронхопневмонии телят в условиях СПК «Мир» Нижегородской области и ее фармакокоррекция / В.И. Великанов, А.В. Кляпнев, С.С. Терентьев, Л.В. Герасимова // Вестник КрасГАУ. - 2017. - № 12. - С. 65-70.
19. Готовский, Д.Г. Использование дезинфицирующего средства «Сплендер» для санации воздушной среды животноводческих помещений / Д.Г.

Готовский, В.В. Петров, А.А. Карташова // Ученые записки УО ВГАВМ. - 2012. – Т.48, вып. 1. - С. 14-18.

20. Готовский, Д.Г. Совершенствование методов санации воздушной среды животноводческих помещений / Д.Г. Готовский, А.А. Карташова // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства: Сборник науч.тр. - Горки, 2011. - Вып. 14, ч. 2. - С.196-202.

21. Готовский, Д.Г. Использование термовозгонных шашек для санации животноводческих помещений //Д.Г. Готовский, А.А. Карташова, Е.А. Карпенко, В.Б. Голубчиков // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена "Знак почета" государственная академия ветеринарной медицины. - 2011. - Т. 47, вып. 1. - С.33-37.

22. Готовский, Д.Г. Использование термовозгонных шашек для санации животноводческих помещений / Д.Г. Готовский, А.А. Карташова // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена "Знак почета" государственная академия ветеринарной медицины. - 2011. - № 1-2 (47). - С.270-273.

23. Готовский, Д.Г. Сравнительная эффективность дымовых шашек различных конструкций, используемых для дезинфекции животноводческих помещений / Д.Г. Готовский, А.А. Карташова // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена "Знак почета" государственная академия ветеринарной медицины. - 2013. - № 2-1. - С. 56-61.

24. Готовский, Д.Г. Новый экологический безопасный препарат для дезинфекции животноводческих помещений / Д.Г. Готовский // Ученые записки: Сб. науч. тр. ВГАВМ. – Витебск, 2009. – Т. 45, вып. 1, ч.2. – С.26-30.

25. Готовский, Д.Г. Новый малотоксичный препарат для дезинфекции животноводческих помещений / Д.Г. Готовский // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства: Сб. науч.тр. БГСХА. – Горки, 2010. – Вып. 13, ч. 2. – С. 225-231.

26. Губанова, И.А. Гомеопатическое лечение смешанных респираторных и алиментарных инфекций у молодняка крупного рогатого скота / И.А.Губанова // Ветеринарная патология. – 2003. – № 4. – С. 57–60.
27. Денисенко, В.Н. Естественная резистентность больных бронхопневмонией телят / В.Н. Денисенко // Ветеринария. – 1983. - № 3. - С.27 - 29.
28. Егоров, Н.С. Руководство к практическим занятиям по микробиологии: Практ. пособие / Под ред. Н.С. Егорова. –2-е изд. –М.: Изд-во Моск. ун-та, 1983. –215 с.
29. Ефанова, Л.И. Противовирусный колостральный иммунитет и респираторные болезни у телят первого месяца жизни / Л. И. Ефанова, А.И. Золотарев, А.Е. Черницкий, О.А. Манжурина, И.В. Парфенова, М. И.Адодина // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. - 2013. - № 3 (19). - С. 30-37.
30. Ефремов, Е.А. Компонентный состав эфирного масла октябрьской лапки пихты сибирской Красноярского края / Е.А. Ефремов, А.А. Ефремов // Химия растительного сырья. – 2010. – №3. – С. 121-124.
31. Жукова, Г.Ф. Йод. Свойства и распространение в окружающей среде / Г.Ф. Жукова, С.А. Савчик, С.А. Хотимченко // Микроэлементы в медицине, - 2004. - № 5(1). - С.1-6.
32. Жукова, Г.Ф. Биологические свойства йода / Г.Ф. Жукова, С.А. Савчик, С.А. Хотимченко // Микроэлементы в медицине. – 2004. - № 5(1). - С.7-15.
33. Зайнутдинова, Э.Ф. Анализ действия «Повидон-йода» на бактерии *Serratiam arcsescens* / Э.Ф. Зайнутдинова, М.Н. Филимонова // Ученые записки казанского университета. - 2012. - Т. 154, кн. 4. -С. 151-157.
34. Зарифьян, А.Г. Физиология дыхания / А.Г. Зарифьян, Т.Н. Наумова, А.К. Нартаева, И.Е. Кононец. - Бишкек, 2013. - 146 с.
35. Каверин, Н.Н. Антиоксидантный статус и колостральный иммунитет новорожденных телят / Н.Н. Каверин, М.И. Рецкий // Механизмы формирования в

постнатальный период и коррекция. –Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG. - 2011.

36. Карташова, А.А. Профилактическая дезинфекция свиноводческих помещений дымовой шашкой ГААС / А.А. Карташова // Сельское хозяйство проблемы и перспективы: Сб. науч. тр.ГГАУ. - Гродно, 2014. - Т. 25. - С.104-111.

37. Кашин, А.С. Инновационное направление применения супрамолекулярных полисахаридов в ветеринарии / А.С. Кашин, Г.В. Кашина, В.Г. Шелепов // Вестник КрасГАУ. - 2016. - №2. - С.168-172.

38. Квятковский, В.Н. Диссертация на соискание степени доктора ветеринарных наук «Экспериментально-клинические данные к обоснованию применения внутрибрюшинного введения кислорода при бронхопневмонии овец / В.Н. Квятковский. - Семипалатинск, 1976. –200 с.

39. Квятковский, В.Н. Применение оксигенозолой для группового лечения овец, больных бронхопневмонией. Рекомендации. / В.Н. Квятковский. - Алма-Ата: Изд. Кайнар, 1980г. – 6 стр.

40. Квятковский, В.Н. Применение оксигено- и аэрозолой для группового лечения животных, больных бронхопневмонией. Рекомендации. - Семипалатинск: Изд. Кайнар, 1986 г. – 6 стр.

41. Киричук, В.Ф. Сравнительная эффективность различных временных режимов воздействия волн терагерцевого диапазона частот оксида азота на поведенческие реакции белых крыс-самцов в условиях стресса / В.Ф. Киричук, О.Н. Антипова, Я.А. Крылова, Е.В. Андронов // Бюллетень медицинских интернет конференций. - 2012. - № 6. - С. 436-441.

42. Князева, О.А. Корректирующее влияние крымских эфирных масел (*Lavandula vera* и *Salvia sclaria*) при процессах канцерогенеза / О.А. Князева, И.Г. Конкина, А.В. Князев // Сборник тез.докл. международной научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения». – Киев, 2009. – С. 311-312.

43. Козлов, В.Н. Структура щитовидной железы белых крыс при экспериментальной оценке биологической активности йод-полисахаридных

соединений / В.Н. Козлов // Вестник Башкирского университета. - 2007. -Т.12, №3. – С. 31-33.

44. Колесников, Р.Д. Особенности химического состава и физико-химических характеристик хвойных эфирных масел разных стран мира / Р.Д. Колесников, Ю.Г. Тагильцев // Лесные биологические вещества: материалы междунар. семинара. - Хабаровск. – 2001. – С. 202-207.

45. Кондрахин, И.П. Комплексная терапия телят при бронхопневмонии / И.П. Кондрахин // Ветеринария. - 2003. - №2. - С. 84.

46. Кочиш, И.И. Дезинфекция птичников дексидом / И.И. Кочиш, Е.Р. Нуралиев, А.Л. Киселев // Зоотехния. - 2013. - № 8. - С. 29-31.

47. «Методы изучения патогенных организмов» Кох, 1881

48. Кудрявцев, А.А. Гематология животных и рыб / А.А.Кудрявцев. – М.: Колос, 1969 г. – 320 с.

49. Линева, А.М. Физиологические показатели нормы животных / А.М.Линева. – М.: Аквариум ЛТД, 2001 г. – 256 с.

50. Лобанов, С.М. Результаты исследований токсичности термического аэрозоля препарата «Диксам» / С.М. Лобанов // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2012. - № 2(8). - С. 91-93.

51. Лысенко, Н.П. Особенности накопления и выведения йода при его поступлении в организм животных в виде неорганической соли и в связанной с белком форме / Н.П. Лысенко, Л.В. Рогожина // Российский ветеринарный журнал СХЖ: Специальный выпуск. - 2009. - №3. - С.51-53.

52. Лукьянова, Л.Д. Методические рекомендации к экспериментальному изучению препаратов, предназначенных для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Л.Д. Лукьянова - М., 1990. - 18 с.

53. Меньшиков, В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / Меньшиков В.В.(ред.). - М.: Медицина, 1987. –368 с.

54. Мещеряков, Ф.А. Актинобациллез (лигниерелез) крупного рогатого скота / Ф.А. Мещеряков, В.Л. Ромм, А.Н. Пилипенко, П.А. Хоришко, В.К. Свистухина, А.Н. Квочко // Вестник ветеринарии. – 1999. - № 1. - С. 59-65.

55. "МУ 2657-82. Методические указания по санитарно-бактериологическому контролю на предприятиях общественного питания и торговли пищевыми продуктами" (утв. Минздравом СССР 31.12.1982 № 2657)
56. Миронов, А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. / А.Н. Миронов. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
57. Мишанин, Ю.Ф. Практическая ветеринария / Ю.Ф. Мишанин, М.Ю. Мишанин. - Р.: Издательский центр «МарТ», 2002. – 384 с.
58. Никитин, В.Я. Йод и его препараты как антисептики с широким спектром действия / В.Я. Никитин, Н.Х. Кучерук, П.И. Кузьменко, В.В. Винников // Вестник ветеринарии. – 1999. – №12. – С. 3-52.
59. Николаевский, В.В. Ароматерапия: справочник / В.В. Николаевский. — М.: Медицина, 2000. — 336 с.
60. Николаевский, В.В. Биологическая активность эфирных масел / В.В. Николаевский, А.Е. Еременко, И.К. Иванов. —М.: Медицина, 1987. – 144 с.
61. Олейник, А.В. Стратегия профилактики респираторных болезней телят /А.В. Олейник // Молочное и мясное скотоводство. – 2009. - № 6. - С. 35-36.
62. Омелянский В.Л. Практическое руководство по микробиологии / Под общ. ред. заслуж. деят. науки проф. Б.Л. Исаченко. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1940. — 432 с.
63. Остякова, М.Е. Топография биологически активных точек грудной клетки крупного рогатого скота и их применение при бронхитах / М.Е. Остякова // Научный журнал КубГАУ. – 2013. - №89(05). - С.12-22.
64. Плеханов, А.Н. Применение мазевых повязок пихтового масла в лечении длительно незаживающих трофических язв / А.Н. Плеханов, Е.К. Очирова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. - С. 146-147.
65. Полутов, Д.Б. Новый антисептик для ветеринарии / Д.Б. Полутов, К.А. Якунин, В.Н. Зубарев, И.В. Леонтьева // Российский ветеринарный журнал СХЖ. - 2009. – № 2. - С. 47-48.

66. Постников В.С. Клиническое значение исследования крови у животных. Методические указания/ В.С. Постников. – М.: МВА, 1984 – 40с.
67. Решетникова, О.В. Продуктивность и стрессоустойчивость коров голштинской породы / О.В. Решетникова // IV Лужские научные чтения. Материалы международной научно-практической конференции. – 2016. - С. 42-45.
68. Руководство Р 1.2.3156–13 «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 639 с.
69. Саркисов, Г.Т. Индивидуальные особенности поведения мышей в тесте «черно-белая камера» / Г.Т. Саркисов, Р.Ш. Саркисян, Л.М. Карапетян, Н.Э. Акопян, Ж.С. Саркисян, И.Р. Мадатова // Биолог. журн. Армении. – 2010. - №1 (62). –С. 23–29.
70. Саттон, Д. Определитель патогенных и условно-патогенных грибов/ Д. Саттон, А. Фотергилл, М. Ринальди. - М.: Мир, 2001. - 486 с.
71. Сидельников, В.Н. Сравнительный анализ состава пихтового масла, полученного водно-паровой дистилляцией и эфиромасличной фракции CO₂-экстракта лапки пихты сибирской / В.Н. Сидельников, Ю.В. Патрушев, Н.В. Сизова, Т.В. Петренко // Химия растительного сырья. - 2003. - №1. - С.79–85.
72. Сноз, Г.В. Испытание пентациклина при заболеваниях телят / Г.В. Сноз, Г.И. Горшков, Е.Г. Яковлева, Э.А. Кравченко, М.Б. Тарасов, Я.Т. Хмельков // Ветеринария. - 2010. - № 10. - С.44-47.
73. Солодников, С.Ю. Термовозгонные шашки / С.Ю. Солодников, И.В. Солова // Ветеринария. – 2006. – № 5. – С.15-18.
74. Теппер, Е.З. Практикум по микробиологии/ Е.З. Теппер, В.К. Шильникова, Г.И. Переверзева. - М.: Колос, 1993. - 175 с.
75. Товкес, А.В. Бронхопневмония у телят / А.В. Товкес // Материалы VII Всероссийской научно-практической заочной конференции молодых ученых. – 2015. - С.195 -197.
76. Толкач, П.Г. Сравнительная эффективность нейропептидов и семакса для терапии поражений центральной нервной системы после тяжёлого отравления

оксидом углерода / П.Г. Толкач, В.А. Башарин, Т.С. Соловьёва, Д.Р.Слущкая // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2016. - № 2 (54), С.131-137.

77. Толубаева, М.Т. Серологический мониторинг респираторных инфекций крупного рогатого скота / М.Т. Толубаева, Е.Д. Крутская, А.Р. Нургазиева, Ж.Ч. Орозов // Вестник Кыргызского национального аграрного университета им. К.И. Скрябина. - 2017. - № 1 (42). - С. 78-82.

78. Тимофеев, В.Ф. Комбинированное значение отравляющего действия окиси углерода и летучих продуктов горения полимерных материалов при исследовании крови погибших / В.Ф. Тимофеев, Н.В. Прокопьева, Ф.И. Руднев // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. — 2003. — №6. — С. 76-85.

79. Трошина, Е.А. Метаболизм йода и профилактика йод дефицитных заболеваний у детей и подростков / Е.А. Трошина, Н.М. Платонова // Вопросы современной педиатрии. - 2008. - № 3. - С. 66-75.

80. Тютюрев, С.Л. Обработка семян фунгицидами и другими средствами оптимизации жизни растений / С.Л. Тютюрев. – С.Пб., 2006. - 248с.

81. Чекмарев, В.В. Изменения видового состава грибов р. *Fusarium* под действием протравителей / В.В.Чекмарев // Защита и карантин растений. - 2012. - № 2. – С. 27–28.

82. Червинская, А.В. Перспективы применения аппаратной ароматерапии в медицинской практике / А.В. Червинская // Российский медицинский журнал. — 1999. — № 2. – С.22-25.

83. Червяков, Д.К. Лекарственные средства в ветеринарии / Д.К.Червяков. – М.: Колос, 1970 г. – 415с.

84. Черницкий, А.Е. Патент на изобретение № RU 2 599 377 С1, 23.06.15 Способ ранней диагностики бронхита у телят / Черницкий А.Е., Золотарев А. И., Рецкий М. И.

85. Черницкий, А.Е. Методическое пособие по прогнозированию и ранней диагностике респираторных болезней у телят / А.Е. Черницкий, Л.И.

Ефанова, А.И. Золотарёв, А.Г. Шахов, С.В. Шабунин, М.И. Рецкий. - В.: Изд. Истоки. – 2013. - 49 с.

86. Черницкий, А.Е. Индуцированный кашель в ранней диагностике воспалительных заболеваний органов дыхания у телят / А.Е. Черницкий, А.И. Золотарев // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. - 2015. - № 2. - С. 169-171.

87. Черницкий, А.Е. Роль нарушений кальций-магниевого гомеостаза в возникновении и развитии респираторных заболеваний у телят / А.Е. Черницкий, В.И. Шушлебин С.В. Шабунин, А.И. Золотарев, Л.И. Ефанова // Вестник российской академии сельскохозяйственных наук. - 2013. - № 4. - С. 59-62.

88. Черный, Н.В. Факторы, влияющие на продуктивность и здоровье молочных коров и резистентность телят / Н.В. Черный, Ю.П. Балым, Н.Н. Хмель // Таврический научный обозреватель. - 2016. - № 5(10). - С. 255 – 261.

89. Шантыз, А.Х. Определение антибактериальной активности нового йодсодержащего препарата / А.Х. Шантыз, П.В. Мирошниченко, Д.Д. Хайруллин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2014. - № 4. -Т. 220. - С.231-233.

90. Шапошников, А.А. Использование препарата йовидона для обогащения йодом куриных яиц / А.А. Шапошников, В.Л. Владимиров, Д.В. Дейнека, О.В. Буханова // Вестник БГТУ им.В.Г. Шухова. – 2004. - №8. - С.201-203.

91. Шахов, А.Г. Этиология и профилактика желудочно-кишечных и респираторных болезней телят и поросят / А.Г.Шахов // Ветеринарная патология – 2003. – № 2. – С. 25–28.

92. Щедров, И.Н. Эффективность бактерицида при обеззараживании объектов ветнадзора / И.Н. Щедров, В.П. Николаенко, Г.В. Ляпохов // Ветеринария. – 2005. – № 8. – С.43-45.

93. Фатеева, И.В. Применение препаратов йода при респираторных болезнях телят / И.В. Фатеева // Диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук. - Краснодар, 2002. - 161 с.

94. Фокин, А.А. Аэрозольная дезинфекция с препаратом «Диксам» / А.А. Фокин // Птицеводство. – 2010. - № 6. - С.38-39.
95. Федоренко, А.Е. Некоторые результаты экспериментальных и клинических исследований фармакокинетики йода (^{131}I), входящего в состав препарата «Арменикум» / А.Е. Федоренко // Вересенью. - 2003. - №3. - С. 50-52.
96. Хасанов, В.В. Изучение состава и антиокислительной активности продуктов водно-паровой дистилляции пихты сибирской (*Abies sibirica ledeb*) / В.В. Хасанов, Г.Л. Рыжова, Т.Т. Куряева, К.А. Дычко // Химия растительного сырья. – 2009. – №4. – С. 83-88.
97. Ярных, В.С. Аэрозоли в ветеринарии/ В. С.Ярных. - М.: Колос, 1972. – 352 с.
98. Патент № 2001112481/13 РФ, 14.05.2001. Биологически активная добавка к пище для профилактики йодной недостаточности и оптимизации йодного обмена, и пищевой продукт, ее содержащий / Патент России № 2192150. 10.11.2002 / Андрейчук В.П., Андрейчук Е.В., Андрейчук Д.В., Тигранян Р.А.
99. Пат. № 2009108591/15 РФ, 10.03.2009. Способ профилактической обработки животных и птиц / Патент России № 2399385, 20.09.2010 / В.Б. Голубчиков.
100. Пат. № 2002123622/12 РФ, 05.09.2002. Брикет дымообразующий / Патент России № 2224435, 27.02.2004. / Матершев Владимир Геннадиевич.
101. Catalogue of Life [Электронный ресурс]. –Режим доступа: <http://www.Catalogueoflife.org/col/browse/tree/id/200f52638f6d098b26df65d3b26f0f09> (дата обращения 15.07.2017).
102. Ackermann, M.R. Bovine Respiratory Diseases / M.R. Ackermannatall.– USA, 2010. - Vol.26, № 2. – 426 p.
103. Audino, P.G. Thermal Behaviour, Biological Activity and Conformational Study of a Methoprene / β -Cyclodextrin Complex in a Smoke Generating Formulation / P.G. Audino, H. Masuh, E. Zerba // Molecules. – 2005. – №10. – P. 534-544.
104. Apostolov, K. The effects of iodine on the biological activities of myxoviruses / K. Apostolov // J. Hygiene. - 1980. – №. 84. - P. 381–388.

105. Bohlmann, J. Terpenoid biomaterials / J. Bohlmann, C.I. Keeling // *The Plant Journal*. - 2008. - № 54. –P. 656–669.
106. Carson, C.F. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties /C.F. Carson, K.A. Hammer, T.V. Riley // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2006. - № 19. - P. 50-62.
107. Caldefie-Chezet, F. Potential anti-inflammatory effects of *Melaleuca alternifolia* essential oil on human peripheral blood leukocytes / F. Caldefie-Chezet, C. Fusillier, T. Jarde, H. Laroye, M. Damez, M. P.Vasson, J. Guillot // *Phyther. Res.* - 2006. - № 20. – P. 364-370.
108. Cooper, R.A. Iodinerevisited / R.A. Cooper // *International Wound Journal*. – 2007. –Vol. 4 № 2. - C.124–137.
109. Cox, S.D. Interactions between components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* / S.D. Cox, C.M. Mann, J.L. Markham// *J. Appl. Microbiol.* - 2001. - № 91. - P. 492-497.
110. Chang, S.L. Modern concept of disinfection / S.L. Chang // *Journal of the Sanitary Engineering Division*. - 1971. - V. 97, Issue 5. - P. 689-707.
111. Dobetsberger, C. Actions of essential oils on the central nervous system: Anupdatedreview / C. Dobetsberger, G. Buchbauer // *Flavour and Fragrance Journal*. - 2011. - № 26. - P. 300–316.
112. DiPasqua, R. Membrane toxicity of antimicrobial compounds from essential oils / R. DiPasqua, G. Betts, N. Hoskins, M. Edwards, D. Ercolini, G. Mauriello // *J. Agric. FoodChem.* – 2007. – №55. – P. 4863-4870.
113. Dung, N.T. Anti-inflammatory effects of essential oil isolated from the buds of *Cleistocalyx operculatus* (Roxb.) Merr and Perry / N.T. Dung, V.K. Bajpai, J.I. Yoon, S.C. Kang // *Food Chem. Toxicol.* - 2009. - № 47. P. 449-453.
114. Dayisoylu, K.S. Antimicrobial activity of the essential oils of rosin from cones of *Abies cilicica* subsp. *Cilicica* / K.S. Dayisoylu, A.D. Duman, M.H. Alma, M. Digrak // *African Journal of Biotechnology*. - 2009. - V. 8 (19). - P. 5021-5024.
115. Dweck, A.C. Toxicology of essential oils reviewed / A.C. Dweck // *Personal care*. - 2009. - P. 65-77.

116. Iba, I.U. Research article effect of subchronic administration of celecoxib, ibuprofen and aspirin on lipids and total protein levels of albino wistar rats / I.U. Iba, O.E. Etim, N.U. Ebe, Q.A. Eghianruwa / Akpanyung Asian Journal of Science and Technology. – 2014. – № 5. – P. 761 – 762.
117. Foti, M.C. Mechanism of inhibition of lipid peroxidation by γ -terpinene an unusual and potentially useful hydrocarbon antioxidant / M.C.Foti, K.U.Ingold // J. Agric. Food Chem. - 2003. - V. 51. – №9. – P. 2758—2765.
118. Faturi, C.B. Anxiolytic-like effect of sweet orange aroma in Wistar rats / C.B. Faturi, J.R. Leite, P.B. Alves, A.C. Canton, F. Teixeira-Silva // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2010. – № 34. – P. 605–609.
119. Gottardi, W. Iodine and iodine compounds / W. Gottardi // Disinfection, sterilization, and preservation. In S. S. Block (ed.), 4th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, Pa.- 1991. -P. 152–166.
120. Gould, T.D.(ed.) Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice / T.D.Gould // Neuromethods. - Humana Press. - 2009.
121. Hammer, K.A. Antimicrobial and anti-inflammatory activities of Taxandria fragrans oils in vitro / K.A. Hammer, C.F.Carson, J.A. Dunstan, J. Hale, H. Lehmann, C.J. Robinson, S.L. Prescott, T.V. Riley // Microbiol. Immunol. - 2008. - № 52. – P. 522-530.
122. Hammer ,K.A. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts / K.A. Hammer, C.F. Carbon, T.V. Riley // J. Appl. Microbiol. - 1999. -№ 86. - P.985–990.
123. Huang, M.Y. Effect of lavender essential oil on LPS-stimulated inflammation / M.Y.Huang, M.H.Liao, Y.K.Wang, Y.S.Huang, H.C.Wen // Am. J. Chin. Med. - 2012. - V. 40 (4). - P.845-859.
124. Harburguer, L.V. Thermal behavior and biological activity against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) of permethrin and pyriproxyfenin as smoke-generating formulation / L.V. Harburguer, E.Seccacini, H. Masuh, P.G. Audino, E. Zerba, S. Licastro // Pest. Manag. Sci. - 2009. - № 65. – P. 1208–1214.

125. Hall, C.S. Emotional behavior in the rat. The relationship between emotionality and ambulatory activity / C.S. Hall // *J. Comp. Psychol.* – 1936. - V. 22. - P. 345-352.
126. Jang, M. Biological activity of Myrtaceae plant essential oils and their major components against *Drosophila suzukii* (Diptera Drosophilidae) / M. Jang, J. Kim, K. A. Yoon, S. H. Lee, C. G. Park // *Pest Manag Sci.* – 2017. - № 73(2). – P. 404-409.
127. Jeong, S.I. Chemical Composition and Antibacterial Activities of the Essential Oil from *Abies koreana* // S.I. Jeong, J.P. Lim, H. Jeon // *Phytotherapy research.* - 2007. - № 21. – P.1246–1250.
128. Joshi, R. K. Chemical constituents and antibacterial property of the essential oil of the roots of *Cyathocline purpurea* / R. K. Joshi // *Journal of Ethnopharmacology.* – 2013. - № 145. - P. 621–625.
129. Johnson-Delaney, C. Exotic Animal Companion Medicine Handbook for Veterinarians / C. Johnson-Delaney. - 1996. - 500 p.
130. Kalembe, D. Antibacterial and antifungal properties of essential oils / D. Kalembe, A. Kunicka // *Curr. Med. Chem.* - 2003. - № 10. - P. 813–829.
131. Kalueff, A.V. Grooming analysis algorithm for neurobehavioural stress research / A.V. Kalueff, P. Tuohimaa // *Brain Research Protocols.* - 2004. - № 13. – P. 151–158.
132. Kim, S.H. Evaluation on Anti-fungal Activity and Synergy Effects of Essential Oil and Their Constituents from *Abies holophylla* / S.H. Kim, S.Y. Kim, S.M. Lee, C.Y. Cho, M.J. Hong, I.J. Park // *J. Korean Wood Sci. Technol.* - 2016. - № 44(1). – P. 113-123.
133. Kruse, W.C. Halogen action on bacteria, viruses and protozoa / W.C. Kruse // *In Proceedings of the National Special Conference on Disinfection.* - ASCE, Amherst, Mass, 1970. - P. 113–137.
134. Li, P. Effects of Adding Essential Oil to the Diet of Weaned Pigs on Performance, Nutrient Utilization, Immune Response and Intestinal Health / P. Li, X. Piao, Y. Ru, X. Han, L. Xue, H. Zhang // *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* – 2012. - № 25. – P. 1617-1626.

135. Lee, J.H. Comparative Analysis of Chemical Compositions and Antimicrobial Activities of Essential Oils from *Abies holophylla* and *Abies koreana* / J.H. Lee, S.K. Hong // *J. Microbiol. Biotechnol.* - 2009. - № 19(4). – P. 372–377.
136. Lee, S.O. Fumigant Activity of Essential Oils and Components of *Illicium verum* and *Schizonepeta tenuifolia* Against *Botrytis cinerea* and *Colletotrichum gloeosporioides* / S.O. Lee, I.K. Park, G.J. Choi, H.K. Lim, K.S. Jang, K.Y. Cho, S.C. Shin, J.C. Kim // *J. Microbiol. Biotechnol.* - 2007. - № 17(9). – P. 1568–1572.
137. McDonnell, G. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance / G. McDonnell, A.D. Russell // *Clinical microbiology review.* –1999- V. 12. - № 1. - P. 147–179.
138. Mau, J.L. Antioxidant properties of methanolic extracts from several mushrooms / J.L. Mau, G.R. Chao, K.T. Wu // *J. Agric. Food Chem.* -2001. - № 49(11). – P. 5461–5467.
139. Marin, C.M. Antioxidative, antibacterial and antifungal activity of the essential oil of wild-growing *Satureja montana* L. from Dalmatia / C.M. Marin, M. Novakovic, V. Tesevic, I. Vuckovic, N. Milojevic, B. Vukovic-Gacic, P.D. Marin // *Flavour Fragr. J.* - 2012. - № 27. – P. 216–223.
140. Miguel, M.G. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Essential Oils: A Short Review / M. G. Miguel // *Molecules.* - 2010. - № 15. – P. 9252-9287.
141. Muller, G.C. Controlling and sampling adult sand flies with a fumigant containing permethrin and deltamethrin / G. C. Muller, R.D. Xue, J.C. Beier // *Journal of Vector Ecology.* - 2012. - V. 37. – № 1. – P. 257-261.
142. Patel, S. Plant essential oils and allied volatile fractions as multifunctional additives in meat and fish-based food products: a review / S. Patel // *Food Additives & Contaminants: Part A.* – 2015. - V. 32, № 7. –P. 1049–1064.
143. Prince, H.N. Principles of viral control and transmission/ H.N. Prince, D.L. Prince, R.N. Prince // *Disinfection, sterilization, and preservation.* In S. S. Block (ed.). - 4th ed. Lea &Febiger, Philadelphia, Pa., 1991. - P. 411–444.

144. Pichette. A. Composition and Antibacterial Activity of *Abies balsamea* Essential Oil / A Pichette, P.L. Larouche, M. Lebrun, J. Legault // *Phytother. Res.* – 2006. – №20. – P. 371-373.
145. Poaty, B. Composition, antimicrobial and antioxidant activities of seven essential oils from the North American boreal forest / B. Poaty, J. Lahlah, F. Porqueres, H. Bouafif // *World J. Microbiol. Biotechnol.* – 2015. – №31. – P. 907-919.
146. Papadopoulos, C.J. Role of the MexAB-OprM efflux pump of *Pseudomonas aeruginosa* in tolerance to tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil and its monoterpene components terpinen-4-ol, 1,8-cineole, and alpha-terpineol / C.J. Papadopoulos, C.F. Carson, B.J. Chang, T.V. Riley // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2008. - № 74. - P. 1932-1935.
147. Paranagama, P.A. Fungicidal and anti-aflatoxigenic effects of the essential oil of *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf. (Lemongrass) against *Aspergillus flavus* Link. isolated from stored rice / P.A. Paranagama, K.H.T. Abeysekera, K. Abeywickrama, L. Nugaliyadde // *Letters in Applied Microbiology.* - 2003. - № 37. – P. 86–90.
148. Quesenberry K. *Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery* (Ferrets, Rabbits & Rodents/K. Quesenberry, J. W. Carpenter, 2nd Edition. - 2003. - 469 p.
149. Ripa, S. Clinical applications of povidone-iodine as a topical antimicrobial / S. Ripa, N. Bruno, R.F. Reder, R. Casillis, R.I. Roth // *In Handbook of topical antimicrobials: industrial applications in consumer products and pharmaceuticals.* Edited by D. S. Paulson. - New York: Marcel Dekker, 2003. – P. 77-98.
150. Roff, M.W. *Characteristics of Pesticide Pyrotechnic Smoke Devices* / M.W. Roff, L.K. Griffiths, N. Gobeau, P.D. Jonson, D. Pockering, D.A. Rimmer, C.J. Saunders, J.P. Wheeler // *Ann. Occup. Hyg.* – 2006. - V. 50. - № 7. - P. 717–729.
151. Rutala, W.A. APIC guidelines for selection and use of disinfectants/ W.A. Rutala // *Am. J. Infect. Control.* - 1995. - № 23. –P. 313–342.
152. Springthorpe, V.S. Chemical disinfection of virus contaminated surfaces / V.S. Springthorpe, S.A. Satter // *Crit. Rev. Environ. Control.* - 1990. – №. 20. - 169–229.

153. Sriwilaijaroen, N. Mechanisms of the action of povidone-iodine against human and avian influenza A viruses: its effects on hemagglutination and sialidase activities / N. Sriwilaijaroen, P. Wilairat, H. Hiramatsu, T. Takahashi, T. Suzuki, M. Ito, Y. Ito, M. Tashiro, Y. Suzuki // *Virology Journal*. - 2009. - № 6:124. -P. 1-10.
154. Sattar, S.A. Chemical disinfection of non-porous inanimate surfaces experimentally contaminated with four human pathogenic viruses/ S.A. Sattar, V.S. Springthorpe, Y. Karim, P. Loro // *Epidem. Inf.* - 1989/ - № 102, P. 493-505.
155. Satou, T. Anxiolytic-like effect of essential oil extracted from *Abies sachalinensis* / T. Satou, M. Matsuura, M. Takahashi, T. Umezu, S. Hayashi, K. Sadamoto, K. Koike // *Flavour and Fragrance Journal*. – 2011. - № 26. - C.416–420.
156. Salem, M.Z.M. GC/MS Analysis of Oil Extractives from Wood and Bark of *Pinus sylvestris*, *Abies alba*, *Picea abies*, and *Larix decidua* / M.Z.M. Salem, A. Zeidler, M. Bohm, M.E.A. Mohamed, H.M. Ali // *Bioresources*. - 2015. - V.10, №4. - P. 7725-7737.
157. Saleh, M.A. Antioxidant and free radical scavenging activities of essential oils / M.A.Saleh, S. Clark, B. Woodard, S.A. Deolu-Sobogun // *Eth.Diseases*. - 2010. - № 20. – P. 178–182.
158. Souza, C.F. In vivo bactericidal effect of *Melaleuca alternifolia* essential oil against *Aeromonas hydrophila*: Silver catfish (*Rhamdia quelen*) as an experimental model /C.F. Souza , M.D. Baldissera , R.A. Vaucher, L.Q.S. Lopes, B.S. Vizzotto , R.P. Raffin , R.C.V. Santos, M.L. daVeiga, M.I. U.M. daRocha, L.M. Stefani, B. Baldisserotto // *Microbial. Pathogenesis*. - 2016. - № 98. - P. 82-87.
159. Todorovic, B. Toxicity of twenty-two plant essential oils against pathogenic bacteria of vegetables and mushrooms/ B. Todorovic, I. Potocnik, E.Rekanovic, M. Stepanovic, M. Kostic, M. Ristic, S. Milijasevic-Marcic // *Journal of environmental science and health, part B*. - 2016. - № 51(12). – P. 832-839.
160. Tesevic, V. Chemical composition and antifungal activity of the essential oil of Douglas fir (*Pseudotsuga menziesii* Mirb. Franco) from Serbia/ V. Tesevic, S. Miloslavlevic, V. Vajs, I.Dodrevic, M. Socovic, V. Lavadinovic, M. Novacovic // *J. Serb. Chem. Soc.* – 2009. - № 74(10). – P. 1035–1040.

161. Usjak, L.J. Chemical Composition, Antimicrobial and Cytotoxic Activity of *Heracleum verticillatum* and *H. ternatum* Velen (Apiaceae) Essential Oils / L.J. Usjak, S.D. Petrovic, M.M. Drobac, M.D. Sokovic, T.P. Stanojkovic, A.D. Ciric, N.D. Grozdanic, M.S. Niketic // *Chem. Biodiversity*. - 2016. - № 13. – P. 466–476.
162. Uhino, S. Personal Opinion: The meaning of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in acute kidney injury / S. Uhino, I. Bellomo, D. Goldsmith // *Clin. Kidney J.* – 2012. – № 5. – P.187–191.
163. Yang, S.A. Radical scavenging activity of the essential oil of Silver Fir (*Abies Alba*) // S.A. Yang, S.K. Jeon, E.J. Lee, N.K. Im, K.H. Jhee, S.P. Lee, I.S. Lee // *J. Clin. Biochem. Nutr.* - 2009. - № 44. – P. 253–259.
164. Yoon, W.J. *Abies koreana* Essential Oil Inhibits Drug-Resistant Skin Pathogen Growth and LPS-Induced Inflammatory Effects of Murine Macrophage / W.J. Yoon, S.S. Kim, T.H. Oh, N.H. Lee, C.G. Hyun // *Lipids*. - 2009. - № 44. - P. 471–476.
165. Zeng, Z. Essential oil and aromatic plants as feed additives in non-ruminant nutrition: a review / Z. Zeng, S. Zhang, H. Wang, X. Piao // *Journal of Animal Science and Biotechnology* / - 2015. - № 6 - 7. – P. 2-10.
166. Zu, Y. Activities of Ten Essential Oils towards *Propionibacterium acnes* and PC-3, A-549 and MCF-7 Cancer Cells / Y. Zu, H. Yu, L. Liang, Y. Fu, T. Efferth, X. Liu, N. Wu // *Molecules*. - 2010. - № 15. – P. 3200-3210.
167. Zilfikarov, I.N. Chemical analysis and standardization of drugs *Eucalyptus viminalis* / I.N. Zilfikarov, V.A. Chelombitko // *Proceedings of the seven Intern. Symposium on chemistry of natural compounds*. - 2007. - P. 344.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Общество с ограниченной ответственностью

«САНВЕТПРЕПАРАТ – ПЛЮС»

614046, г.Пермь, ул. Водопроводная 3-я, 5, лит. И, помещение 1, тел: (342) 236-12-33, факс:
(342) 233-20-55, e-mail: forum@perm.raid.ru ИНН 5903037040, КПП 590301001, ОГРН
1025900757024,
р/с 40702810449490151376 в Западно – Уральский Банк ПАО «Сбербанк»

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Ветеринарные препараты, термовозгонная шашка «Тамбей» и термовозгонная шашка «Вимал» внедрены в промышленное производство на предприятии ООО «Санветпрепарат плюс», г. Пермь.

Ген. директор ООО «Санветпрепарат плюс»

Кузнецов А.А.

Дата

